

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

450

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

PAUL JAULERRY

Né à SAINT-JEAN-DE-LUZ (Basses-Pyrénées) le 6 Juin 1906

Externe des Hôpitaux de Paris

**Un traitement des réactions
de Wassermann irréductibles :
l'hyposulfite de soude**

Travail du service de M. le Docteur RAVAUT

Président de Thèse : M. le Professeur TIFFENEAU

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1931

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

THREE

FOR THE DOCTOR

BY J. J. J. J.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

PAUL JAULERRY

Né à SAINT-JEAN-DE-LUZ (Basses-Pyrénées) le 6 Juin 1906

Externe des Hôpitaux de Paris

Un traitement des réactions
de Wassermann irréductibles :
l'hyposulfite de soude

Travail du service de M. le Docteur RAVAUT

Président de Thèse : M. le Professeur TIFFENEAU

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1931

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiâtrie.	LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
N.....	Physiologie.	HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
AUBERTIN	Pathologie médicale.	LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
SANNIÉ	Chimie biologique.	LIAN.....	Pathologie médicale
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.	HAZARD	Pharmacologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.	MILLOT	Histologie.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.	MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.	MOREAU.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.	MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.	MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
Gaudart-d'Allaines.	Pathologie chirurgicale.	MULON.....	Histologie.
DOGNON.....	Physique.	OBERLING.....	Anatomie pathologique.
DONZELOT....	Pathologie médicale.	OLIVIER.....	Anatomie.
ECALLE.....	Obstétrique.	PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
FEY.....	Urologie.	PORTES.....	Obstétrique.
GARNIER.....	Pathologie expérimentale.	QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL.....	Bactériologie.	RICHET.....	Physiologie.
GATELIER.....	Pathologie chirurgicale.	SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
GIROUD.....	Histologie.		
HARVIER.....	Pathologie médicale.	VALLERY - RADOT	
HOVELACQUE.	Anatomie.	(Pasteur)....	Pathologie médicale.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.	VAUDESCAL...	Obstétrique.
JOANNON.....	Hygiène.	VELTER.....	Ophthalmologie.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.	VERNE.....	Histologie.
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.	VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
BUSQUET.....	Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.	RETTERRER....	Histologie.
LEQUEUX.....	Obstétrique.	ZIMMERN.....	Physique.
LEROUX	Anatomie pathologique.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	HEITZ-BOYER .	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
FIESSINGER. . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	Clinique obstétricale.
LAIGNEL-LAVASTINE. . .	Clinique médicale.	LE LORIER . . .	Clinique obstétricale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
CHEVASSU . . .	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA MÈRE

A MA FIANCÉE

A MA SŒUR ET A MES FRÈRES

A MA TANTE

A MES PARENTS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU,
Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale,
Membre de l'Académie de Médecine,
Pharmacien-chef de l'Hôtel-Dieu,

Qui nous fait le très grand honneur de présider cette thèse et qui, tout au long de nos études médicales, nous a toujours témoigné la plus bienveillante sollicitude, en hommage de notre très profonde gratitude et de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAVAUT,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Membre de l'Académie de Médecine,
Président de la Société française de Dermatologie
et de Syphiligraphie,
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a suggéré l'idée de ce travail et nous a aidé de ses conseils, en témoignage de notre vive admiration et de notre très respectueuse et grande reconnaissance pour le précieux enseignement que nous avons reçu dans son service.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

1925. — M. LE PROFESSEUR SERGENT;
1926. — M. LE PROFESSEUR DUVAL;
1926. — M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOUSSET.

EXTERNAT :

1927. — M. LE DOCTEUR DUJARIER;
1928. — M. LE DOCTEUR LÆDERICH;
1929. — M. LE DOCTEUR RAVAUT;
1930. — M. LE DOCTEUR GUILLEMOT;
1930. — M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ METZGER;
1931. — M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ALAJOUANINE.

A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ
A NOTRE INSTRUCTION MÉDICALE.

M. LE DOCTEUR ROUHIER, *Chirurgien des Hôpitaux*;

M. LE DOCTEUR MARCEL FERRAND, *Médecin assistant
de l'Hôpital Saint-Louis*;

M. LE DOCTEUR CELICE, *Médecin des Hôpitaux*;

M. LE DOCTEUR MEILLERES;

M. LE DOCTEUR GÉRARD-MARCHAND;

M. LE DOCTEUR PUECH.

A MESSIEURS LES DOCTEURS BOCAGE et RICHON,
Médecins assistants de l'Hôpital Saint-Louis,
et RABEAU, *Chef de laboratoire.*

Qui ont établi les observations
ayant servi à cette étude, en
témoignage de notre très profonde
reconnaissance.

PREMIERE PARTIE

ÉTUDE GÉNÉRALE DES RÉACTIONS DE WASSERMANN IRRÉDUCTIBLES

I

DÉFINITION

Chez certains syphilitiques bien traités, chez lesquels les réactions de Bordet-Wassermann sont régulièrement recherchées, on se trouve souvent désemparé par la réponse du laboratoire, toujours la même, Bordet-Wassermann et Hecht positifs.

D'autres fois, pour élucider un diagnostic difficile, on propose de rechercher, peut-être pour l'éliminer, la syphilis : on trouve des réactions positives. On institue un traitement, nouvelles réactions encore positives : nouveau traitement, nouvel échec ; quelles qu'aient été la durée et l'intensité des traitements, le Bordet-Wassermann demeure obstinément positif.

A quoi tient cette irréductibilité du Wassermann, et d'abord qu'est-ce qu'un Wassermann irréductible ?

Les malades, chez lesquels la réaction de Wassermann persiste malgré le traitement, peuvent être actuellement divisés en deux catégories :

1° Chez les uns, il persiste des signes cliniques, et plus particulièrement des signes nerveux, aortiques ou hépatiques ; ou bien des symptômes de syphilis évolutive réapparaissent après un temps plus ou moins long : il s'agit de syphilis résistantes ;

2° Chez les autres, la réaction de Wassermann est le seul symptôme anormal, tous les signes cliniques ayant disparu depuis un temps assez long : il s'agit de Wassermann irréductible.

Et nous arrivons ainsi à cette définition de la réaction de Wassermann irréductible :

« C'est une séro-réaction qui demeure positive dans
« les conditions où les autres sont habituellement négatives ; c'est-à-dire chez des malades, exempts de tout
« signe de syphilis encore évolutive, qui ont été soumis
« à un traitement polyvalent, intensif, régulier et prolongé. »

C'est à dessein que nous n'introduisons pas dans cette définition une notion de temps précise, car nous ne savons pas plus en effet combien de temps la réaction demeure positive qu'après quel laps de temps elle tend à disparaître. Nous avons cependant observé que la grande majorité des cas traités au dispensaire de notre Maître M. Ravaut voit leur réaction négativée après six mois ou un an de traitement continu et intensif,

à la période primaire ou secondaire, alors que des malades atteints d'une syphilis tertiaire mettent plus de temps à virer leur Wassermann. La plupart des auteurs admettent actuellement qu'il faut compter dix-huit mois à deux ans environ avant de pouvoir parler de Wassermann irréductible.

Nous ferons également rentrer dans ce cadre certaines réactions de Wassermann dites oscillantes, si bien étudiées par MM. Gougerot et Peyre et correspondant au type suivant décrit par ces auteurs : réactions obstinément et fortement positives, malgré les cures répétées et variées qui, sans raison apparente, redeviennent pour quelques jours négatives. On sait, en effet, que cette réaction de Wassermann oscillante apparaît souvent comme une forme préliminaire de l'irréductibilité. Nous en trouverons d'ailleurs deux beaux exemples au cours de nos observations.

Quelle est donc la signification exacte, la valeur symptomatique et pronostique de ces réactions irréductibles ? Pour juger objectivement de cette question, il importe tout d'abord de se rappeler que, si la réaction de Bordet-Wassermann est une réaction éminemment spéciale à la syphilis, elle n'est nullement spécifique.

Théoriquement elle ne l'est pas puisque l'antigène employé n'est pas obligatoirement spécifique. En réalité ce ne sont ni des anticorps spécifiques, ni des antigènes au sens étymologique du mot qui entrent en jeu dans la réaction. Elle est déterminée uniquement par une modification de la manière d'être physico-chimique du sérum : il s'agit d'une floculation

de colloïdes résultant du contact d'extraits lipoïdiques et surtout de globulines du sérum syphilitique, précipitation qui entraîne la fixation du complément. Nous touchons donc ici à un problème des plus complexes de la physiobiologie concernant l'équilibre colloïdal des humeurs.

Pratiquement elle ne l'est pas non plus. Elle peut être en défaut au cours de syphilis cliniquement diagnostiquées, telles ces syphilis évolutives avec Wassermann négatifs dont MM. Chevalier, Pinard et Spillmann ont publié les observations, tels encore ces innombrables cas de syphilis anciennes, ces accidents tertiaires, ces tabès, ces scléroses viscérales avec absence des réactions humorales.

L'unanimité est faite sur cette constatation qu'un Bordet-Wassermann négatif est dénué de toute valeur, ce qui rétrécit singulièrement la valeur diagnostique de la méthode. Pareillement, une réaction positive n'est pas forcément l'équivalent d'une syphilis active. Ici encore la précision n'est qu'apparente. Tout en rejetant comme excessives les conclusions de certains auteurs, comme Schwerts, de Bruxelles, et de Nicolas, de Lyon, qui admet que 39 % des séro-réactions seraient positives en dehors de la syphilis, nous sommes forcés de reconnaître qu'on ne peut attribuer actuellement une valeur absolue ni aux résultats négatifs, ni aux résultats positifs. On a signalé en effet que la réaction peut être positive dans de nombreuses infections : la lèpre, la scarlatine, le paludisme, les trypanosomiasés, le bouton d'Orient, dans certaines intoxications : scorbut, dans les dégéné-

rescences amyloïdes du foie, des viscères, dans certains ictères.

Il n'existe donc pas de parallélisme absolu entre l'infection syphilitique et le phénomène de Bordet. De cet ensemble de faits, se dégage cette notion fondamentale que la réaction de Bordet-Wassermann ne doit pas être interprétée dans le sens d'une combinaison chimique antigène + anticorps d'après les données cliniques de l'immunité. Elle ne constitue ni le corollaire indéfectible et permanent de l'infection ni sa cristallisation *in vitro* : c'est un épiphénomène inconstant et plein de caprices.

Nous ne nous appesantirons pas davantage à discuter du crédit qu'on peut faire à la réaction de Wassermann, d'innombrables publications ont paru à ce sujet. Nous n'avons voulu en rapporter que les conclusions pour insister sur ce fait que la réaction de Wassermann n'est pas spécifique. Cependant, avec la quasi-unanimité des auteurs, nous la tiendrons pour un des signes les plus importants et les plus constants de la syphilis, ajoutant que nous la considérons même comme un de nos plus précieux moyens de diagnostic et de contrôle thérapeutique.

II

FRÉQUENCE

Pour être rares, les réactions de Bordet-Wassermann irréductibles ne sont pas exceptionnelles, mais il nous paraît difficile d'en apprécier la fréquence, car beaucoup de cas dénommés ainsi ne sont que des cas banaux de syphilis insuffisamment traités ; tels les cas rapportés par Stokes et Busmann, qui considèrent ainsi les malades ayant reçu seulement douze injections de Novarsenobenzol et une série de cyanure de mercure. Tels encore les cas de Norman Tobias : ce dernier avait trouvé sur 364 syphilitiques de tous genres 48 cas, soit 18 %, qui présentaient des réactions irréductibles. Mais ces malades n'avaient reçu qu'un traitement par l'arsenic et le mercure : et 62 % parmi eux devinrent négatifs après un traitement bismuthique.

Dans un travail récent, MM. Schulmann et Lévy admettent comme raisonnable la proportion de 0,2 % rapportée par MM. Sézary, Pernet et Gallerand. « Ce chiffre, disent-ils, nous paraît vraisemblable et nous ne trouvons pas exagéré la rencontre d'une résistance sur cinq cents malades. »

Cerf Kneiblen et Pauly ont observé quatorze cas en deux ans. Les onze observations que nous rappor-

tons ont été choisies sur un total de plus de deux mille cinq cents malades.

Nous ne sommes donc pas bien loin du chiffre indiqué par MM. Sézary et Schulmann, soit un Wassermann irréductible pour deux cent cinquante à trois cents malades.

III

SIGNIFICATION ET PATHOGÉNIE DU WASSERMANN IRRÉDUCTIBLE

Quelle valeur peut-on accorder à ces sortes de Wassermann et quelle thérapeutique doit-on employer pour les combattre ? Le pronostic d'une telle réaction variera suivant l'idée que se font les auteurs de la résistance sérologique.

La réaction de Wassermann marque-t-elle une forme évolutive de la syphilis, ou est-elle simplement un phénomène d'ordre biologique ? C'est là toute la question.

A) *Nombre d'auteurs considèrent cette réaction comme un signe de syphilis évolutive.* Bussmann et Stokes la regardent même comme indiquant une forme sévère de la maladie, demandant un traitement vigoureux. Même conclusion de la part de Milian pour qui la réaction de Wassermann ne pèche jamais par excès. Lord Baltimore pense qu'une réaction sérologique persistante en dépit d'un traitement régulier et prolongé prouve la continuité de la syphilis chez le malade présentant cette réaction.

De quelle nature serait donc cette syphilis évolutive, et à quoi pourrait-elle être due ? Ce pourrait être :

1° *Un tréponème spécial.* — Le tréponème a été le premier incriminé dans la pathogénie de ces faits. De même qu'il existe diverses sortes de méningocoques, de bacilles typhiques et diphtériques, n'existerait-il pas plusieurs races de tréponèmes : n'y aurait-il pas des tréponèmes plus particulièrement chimico-résistants. A cet effet l'on cite quelques cas d'irréductibilités familiales et conjugales. Une observation très intéressante a été rapportée dernièrement à la Société de Dermatologie par MM. Schulmann et Lévy. Il s'agissait de « réaction de Wassermann irréductible chez deux sœurs hérédosyphilitiques ». Et ces auteurs concluaient en disant : « Nous pensons qu'il s'agit d'un germe hypersensible. » Les exemples de cet ordre restent cependant rarissimes et l'on en trouve fort peu dans la bibliographie. A l'encontre de cette hypothèse on pourrait citer des cas très nombreux où l'un des conjoints voit son Wassermann se négativer dans les délais habituels, alors que l'autre présente un Wassermann irréductible. Et pourtant la contagion conjugale est nettement établie, c'est le même tréponème qui est à l'origine de la maladie.

Continuant les travaux d'Arnuzzi et d'Hoffmann, Navarro Martin a démontré récemment que les virus spécifiques humains, en apparence arséno-résistants, sont normalement sensibles aux salvarsans quand ils sont transportés chez le lapin. C'est prouver que le tréponème par lui-même n'est pas arséno-résistant et qu'il faut chercher dès lors une explication dans le terrain sur lequel il évolue.

2° *La persistance d'une lésion latente.*

Deuxième hypothèse pour chercher à expliquer l'irréductibilité du Wassermann. Les colonies de spirochètes pourraient s'installer en des points de l'organisme où ils s'organiseraient de telle façon que le traitement n'aurait aucune prise sur eux. C'est évidemment ici que nous devons trouver la solution du problème de la syphilis résistante. « On doit considérer, écrit Robert Jameson, que le spirochète habite le sang chez certains malades au second stade de l'affection, puis se disperse à travers le corps; il envahit les tissus pour lesquels il a une affection spéciale et devient caché, enfoui, encapsulé dans les tissus. » Les tréponèmes localisés dans le système nerveux, l'aorte, le tissu hépatique déversent continuellement des « réagines » qui sont à l'origine de la positivité de la réaction. Le traitement peut bien neutraliser ces « réagines » et négativer le Wassermann, mais, peu après, un nouvel afflux de « réagines » se produit, et le Wassermann reprend son entière positivité. Ainsi pourraient s'expliquer les réactions oscillantes. Les dernières observations que nous publions ont d'ailleurs rapport à ces cas. Mais ici un signe clinique parfois fruste vient nous donner la clef du mystère.

Peut-on admettre cette hypothèse dans le cas Wassermann irréductible? De nombreux organes ont été incriminés et tout d'abord le foie, Milian a jadis insisté sur le faible calibre de l'artère hépatique qui fait, que sur une glande aussi pesante, la thérapeutique est peu agissante. Cerf, Kneiblen et Pauly ayant remarqué que dix cas, sur quatorze qu'ils ont observés, étaient des

hommes, pensent également au foie. « Il est probable, disent-ils, que l'état du foie atteint par l'éthylisme joue un rôle dans la genèse de l'accident. »

On verra au contraire, dans nos observations, que la majorité des cas porte sur le sexe féminin, neuf femmes et six hommes. Et chez ces neuf femmes aucun passé éthylique ne put être mis en évidence.

Les ganglions, la rate et surtout les glandes endocrines, étant donné les dispositions circulatoires existantes, et où les parasites peuvent se mettre facilement à l'abri du courant sanguin porteur des médicaments, ont été tenus pour siège des lésions causes de l'irréductibilité du Wassermann. Suivant les mêmes principes, les organes les plus divers et les plus inattendus ont été soupçonnés. « Je pense, ajoute R. Jameson, qu'il existe d'autres foyers d'infection et qui causent chez un certain nombre de malades la condition du Wassermann irréductible, les dents, les amygdales, les ongles pourraient être, c'est possible, la localisation la plus fréquente de ces foyers. »

Ce ne sont là que pures hypothèses, aucun signe clinique ne peut venir déceler l'atteinte d'un de ses organes et les examens histologiques manquent absolument, qui seuls, pourraient nous donner une certitude pour ou contre.

3° *Insuffisance du traitement.*

La conduite du traitement pourrait être dans certains cas la cause même de ces réactions. Belgodère nie la possibilité de ces réactions persistantes. Il lui semble que les Bordet-Wassermann vraiment irréductibles sont

fort rares, si toutefois même ils existent, et qu'on arrive toujours à les réduire avec de la patience et du temps. « Nous sommes arrivés à cette conviction, écrit-il, par l'exemple de quelques malades amis qui, ne payant pas leurs soins, n'hésitaient pas à y aller « *larga manu* » et dont nous avons vu le Bordet-Wassermann soit disant irréductible devenir à la longue négatif. » Nous avons remarqué, dans plusieurs de nos observations un Wassermann irréductible chez des malades qui avaient été peu ou mal soignés au début, soit par un traitement uni-médicamenteux, soit par un traitement insuffisamment prolongé. Après un laps de temps plus ou moins long, ils ont présenté une réaction irréductible au traitement intensif et pluri-médicamenteux. Mais tous nos malades ne rentrent pas dans cette catégorie, et nous avons vu survenir également des réactions irréductibles chez des malades soignés énergiquement et intensément dès le début de leur affection.

Nous ne parlerons pas de l'insuffisance même du traitement, car ces cas ne sont plus des Wassermann irréductibles, mais de simples cas de syphilis banaux. Il en est de même des traitements uni-médicamenteux. En effet une médication unique à doses faibles permettrait au parasite de s'acclimater, l'habitude d'un seul médicament rendrait le tréponème résistant à son action. L'usage intensif de cures pluri-médicamenteuses suffit à écarter cette hypothèse.

4° *Le terrain par rapport au médicament.*

Une constatation fort intéressante a été faite par M. Levaditi, les médicaments ne sont pas tréponémi-

cides par eux-mêmes, mais seulement par l'intermédiaire des substances organiques hépatiques. Ceci est surtout vrai pour le bismuth. Par suite d'une lésion hépatique le bismuth ne peut être assimilé. Mais nous savons par contre qu'il faut, pour rendre le traitement actif, une quantité infinitésimale de substances hépatiques. Il est donc peu probable que nous trouvions ici la solution de la pathogénie des Wassermann irréductibles.

Cependant l'on a beaucoup cherché l'explication de ces faits dans le terrain sur lequel évolue le médicament. Le terrain paraît constituer le facteur le plus important des échecs thérapeutiques » d'après Manuel Garriga. L'organisme infecté serait alors incapable de transformer et d'assimiler convenablement les médicaments. Cette imperfection du dynamisme assurant la transformation et l'adaptation de l'arsenic, du bismuth et mercure peut-être :

— Soit primitive ou congénitale, ce qui expliquerait les résistances observées dès le début du traitement :

— Soit acquise, par suite d'un autre état physiopathologique intercurrent, diabète, tuberculose. Manuel Garriga rapporte à cet effet deux observations, l'une d'un diabétique atteint de syphilis vasculaire, qui a présenté une amélioration clinique et sérologique très marqué à la suite d'un traitement par l'insuline; l'autre d'un tuberculeux porteur d'adénopathies bacillaires, et dont la réaction de Wassermann irréductible a été négativée après quelques séances de radiothérapie ganglionnaire.

— Cette impossibilité d'assimiler les médicaments,

pourrait être la conséquence de la fatigue organique due à une thérapeutique trop forte, c'est la théorie soutenue avec vigueur par Beinhauer, Jacob et Pittsburg. « C'est notre opinion, écrivent ces auteurs, que la syphilis à Wassermann irréductible, ou syphilis qui, pour des raisons non apparentes, ne fait pas de progrès sérologiques, est due, dans de nombreux cas, à une saturation des tissus par les métaux lourds utilisés dans le traitement, saturation due au continuel réapprovisionnement de métal actif dans les tissus. » Prenant pour l'exemple l'arsenic qui a été le plus étudié de tous ces métaux, ils expliquent de la même façon les accidents causés par ce médicament et la production des Wassermann irréductibles. « Dans certains cas plus susceptibles que d'autres, le salvarsan provoquerait, d'après eux, une intoxication du système nerveux involontaire. Il y a deux types de fonctions du foie et de la peau, à considérer d'abord l'obstacle à l'entrée d'une trop grande quantité d'arsenic dans les cellules, secondo l'excrétion de l'arsenic qui a pu être déposé dans les cellules. L'intoxication du contrôle nerveux des cellules conduit au cercle vicieux suivant : d'abord l'arsenic par le sang entre dans les cellules en trop grande quantité, fait dû à l'interruption de la « barrière fonction », deuxièmement, l'activité cellulaire est tellement diminuée que les organes sont incapables d'excréter l'arsenic en quantité suffisante. Enfin, la quantité excessive d'arsenic cause une lésion et toujours la destruction des cellules, d'où dermite, ictère. »

De même ces cellules saturées par l'arsenic ne

peuvent plus l'assimiler, sans toutefois donner d'ictère ou de dermite. Il en serait de même pour les autres métaux lourds.

B) *Certains auteurs représentent la réaction de Wassermann irréductible comme une réaction d'immunité utile* indiquant que l'organisme lutte efficacement contre « le poison syphilitique. » Muhlporcht n'y attache aucune importance et pense d'ailleurs qu'il faut peut-être considérer cette positivité comme la marque d'une « police en éveil. »

Il se montre étonné que certains confrères veuillent obtenir la négativation du Bordet-Wassermann.

A ce propos, se pose la question des réactions allergiques au cours de la syphilis.

Existe-t-il une anergie syphilitique comparable à l'anergie tuberculeuse, observée dans certaines bacillooses aiguës, où l'organisme perd tout espèce de pouvoir réactionnel ? Dujardin et Descamps en utilisant les intra-dermoréactions aux protéines banales ont montré que l'allergie spécifique entraînait une hétéro, une co-allergie spécifique pour les autres protéines. Ainsi donc, un malade réagissant contre les protéines ordinaires, aidé du traitement chimiothérapique, serait susceptible de réagir aussi utilement contre le tréponème.

Les malades à Wassermann irréductible sont-ils donc allergiques, ou anallergiques ? C'est ce qu'ont cherché à savoir MM. Gougerot et Peyre. Ils se sont servis d'hémostyl pour pratiquer les intra-dermoréactions. Sur un total de dix-huit malades qu'ils ont injectés ainsi, dix eurent des réactions positives et huit ne réagirent

pas à l'hémostyl. Parmi les dix premiers, trois virent par la suite leur réaction se négativer, tandis que les quinze autres demeuraient positifs. « Il est impossible, disent ces auteurs, d'interpréter les raisons de ces trois succès et de ces quinze échecs; ce n'est pas seulement question de réaction allergique, puisque sur les quinze échecs, sept réagirent à l'hémostyl comme dans les trois succès. »

c) *Mais en 1920, Marshall et Shera ont porté la question sur un autre terrain.* Ils se demandent si la conception que nous avons de la séro-réaction n'est pas erronée, et si cette réaction positive ne peut être causée par des substances biologiques qui continueraient à être produites dans le sang longtemps après la mort des spirochètes dont la présence avait primitivement déterminé la production. Autrement dit, la réaction des Wassermann continuerait à se produire après la disparition du dernier tréponème virulent dans l'organisme, après la guérison de la syphilis. Cette suggestion est très séduisante, mais ces auteurs ne peuvent conclure ni dans un sens ni dans l'autre, tout en reconnaissant qu'on n'avait pu jusqu'à cette heure, apporter d'argumentation décisive ni pour, ni contre.

Néanmoins, l'idée est lancée, et nous allons voir plusieurs auteurs la reprendre sans conclure davantage. C'est le cas de Milan Kitchevatz. Plus affirmatifs sont Cerf, Knegben et Pauly qui vont dès lors chercher une méthode d'inactivation: « S'il est vrai, en effet, disent-ils, que la persistance de la réaction de fixation n'est qu'une propriété acquise du sérum et une réaction de

colloïdes vis-à-vis de colloïdes, c'est ce déséquilibre colloïdal qu'il faut virer. A cet égard les remarquables découvertes de Widal et de son école ont lumineusement montré le chemin. En entrant dans les mêmes conditions théoriques que celles qui ont abouti à la désensibilisation, nous avons pu établir une méthode d'inactivation : c'est l'autoséthérapie seule ou jointe à l'autohémothérapie. Nous répétons d'ailleurs, ajoutent-ils, qu'inactivation ne signifie pas guérison, ni amélioration de la maladie, et nous nous flattons aucunement d'avoir agi d'une manière directe ou détournée sur l'agent pathogène. »

Une expérience des Italiens Piccardi et Brunetti vient jeter une lumière nouvelle sur ces problèmes et donner une solution au principe énoncé par Marshall et Shera : chez un sujet qui avait eu la syphilis et qui avait suivi un traitement intensif et prolongé, bien que sa syphilis fut cliniquement silencieuse depuis longtemps, mais dont le Bordet-Wassermann était resté positif, ces auteurs ont fait une réinfection expérimentale. Et chez ce malade, l'inoculation provoqua un chancre typique accompagné d'adénopathies et suivi d'accidents secondaires dans les délais habituels. Les conditions rigoureuses dans lesquelles eut lieu cette expérimentation nous obligent à penser qu'il s'agit bien là d'une réinfection et non d'une supéreinfection.

Dans la clinique on peut trouver des faits semblables. MM. Maurice Renaud et Miget, à la Société Médicale Hôpitaux, ont rapporté un cas où, dans des conditions presque expérimentales, ils ont pu observer un fait ana-

logue. Il s'agissait d'une femme, qui, bien qu'elle eut un Wassermann positif, provenant vraisemblablement d'une syphilis antérieure, avait été cependant contaminée par son mari atteint depuis peu d'une syphilis récente. « Ce fait, disent-ils alors, qui montre avec évidence, après tant d'autres, que la déviation de l'antigène de Wassermann n'est pas une réaction spécifique de la syphilis, mérite d'être cité et livré aux méditations de ceux qui portent un diagnostic de syphilis sur la seule présence d'une déviation par l'antigène de Wassermann. »

De par leur expérience précitée, les deux syphili-graphes italiens Piccardi et Brunetti ont été amenés à conclure que la persistance de la positivité ne serait pas nécessairement un indice d'activité de l'affection chez un sujet qui a été convenablement traité et dont la syphilis est depuis longtemps latente cliniquement. Il n'est pas prouvé que la positivité doive obligatoirement disparaître après la disparition du dernier tréponème. La réaction de Bordet-Wassermann représente, pour eux, un état physico-chimique du sang, une réaction immunitaire qui pourrait fort bien survivre même à la guérison de la syphilis, comme on voit, après d'autres maladies infectieuses, des réactions immunitaires persister après la guérison.

Nicolas et Gaté pensent également que l'irréductibilité serait due à une organisation tissulaire analogue aux reliquats des manifestations tégumentaires de la syphilis. Ce serait, en somme, une épine cicatricielle qu'il faudrait considérer comme éteinte et dénuée de

virulence, injusticiable d'un traitement jugé inopérant sur la réponse sérologique.

Peut-on adopter ces vues, et considérer la réaction de Wassermann irréductible comme une cicatrice d'une syphilis guérie ? Nous touchons ici à un des problèmes les plus discutés de toute la syphilis et qui est celui de sa guérison. Si l'on admet ce premier principe que la syphilis guérit, il n'y a pas d'impossibilité à adopter le second.

On sait le grand nombre de réactions biologiques qui demeurent positives bien après la guérison des maladies qui les ont provoquées ; nous n'en citerons que quelques-unes : l'agglutination du sérum au bacille d'Eberth qui persiste bien après la disparition de celui-ci, les intradermoréactions au Dmelcos qu'on retrouve plusieurs années après le chancre mou, de même les intradermoréactions à la lévurine, à la tricophytine. On sait aussi, et notre Maître M. Ravaut l'a fort bien montré, que, dans certains cas, l'hyper-albuminose rachidienne marque la cicatrice d'une ancienne lésion méningitique. De même certaines légères albuminuries persistantes ont été interprétées comme dues à la cicatrice d'une néphrite depuis longtemps guérie. Les exemples et les précédents ne manquent donc pas plus sur le terrain de la clinique, que sur celui de la biologie.

On a cherché dès lors quel pouvait être le substratum de cette réaction sérologique, et l'on s'est surtout efforcé d'étudier *la composition chimique du sérum* :

Ayant constaté chez certains ictériques un Wassermann positif coïncidant avec une hypercholestérinémie

marquée, certains auteurs ont cherché si cette hypercholestérinémie ne serait pas le facteur de l'irréductibilité : les résultats semblent contradictoires.

N'ayant pas cherché nous-mêmes à les vérifier, nous nous bornerons à rapporter les conclusions données par les expérimentateurs.

Cosmadis, ayant entrepris plus de cent évaluations du taux de la cholestérine chez vingt-quatre syphilitiques porteurs de Wassermann irréductibles, a trouvé que le sérum contenait plus de cholestérine qu'à l'état normal. Par contre, il trouve cette quantité inférieure à la normale chez les syphilitiques à Bordet-Wassermann négatif. Pour vérifier l'effet de l'hypocholestérinémie sur les changements du Wassermann, il administre des médicaments abaissant le taux de la cholestérine dans le sang et chez plusieurs malades la réaction est devenue négative ; il conclut alors à la nécessité de donner à ces malades un traitement anti-cholestérinémique. C'est aux mêmes conclusions qu'aboutissent dans un mémoire récent MM. Gougerot et Ragu qui ont constaté d'une part une augmentation du cholestérol dans le sérum sanguin, chez vingt-sept malades sur trente porteurs de Wassermann irréductible, et, d'autre part, dans trois cas, un parallélisme entre la courbe du Bordet-Wassermann et celle du cholestérol.

Par contre, M. Sézary ayant étudié une vingtaine de cas de Wassermann irréductible n'a trouvé qu'un pourcentage peu élevé d'hypercholestérinémiques. « Nous pouvons affirmer, dit-il, que l'augmentation du cholestérol dans le sang n'est pas la cause, ou même le terrain

de l'irréductibilité de la séro-réaction. » Ayant repris cette étude tout récemment dans le service de M. Sézary, notre ami Barbara aboutit aux mêmes conclusions : Telle est également l'opinion de Thalimer et Hogar qui, au cours de longues expériences, trouvent que le taux de la cholestérine sanguine n'a pas d'influence sur le degré de la réaction.

Bien mieux, interviennent Perutz et Rosner, il faut exciter la cholestérinémie. Utilisant le Vigantol, variété de cholestérine irradiée, chez trois malades sur quatre avec Wassermann positif total, après deux ou trois semaines, ils réduisent celui-ci à des traces de positivité. « Il semble donc, concluent-ils, qu'il y ait intérêt à exciter la cholestérinémie, et que les anti-syphilitiques comme la décoction de Zittmann agissent dans ce sens. »

Nous sommes dans l'ignorance totale du substratum de cette réaction de Wassermann irréductible. Elle n'apparaît sous la dépendance d'aucune des propriétés connues et actuellement décelables par l'analyse du sérum, et il est encore impossible de trancher quels sont ses rapports exacts avec l'infection syphilitique et sa guérison. Mais, au point de vue pratique, la constatation d'un Wassermann irréductible pose de tels problèmes qu'il est intéressant d'étudier les différents modes de thérapeutique proposés : peut-être vont-ils nous donner quelques indications utiles.

IV

TRAITEMENT

a) TRAITEMENT ANTI-SYPHILITIQUE CLASSIQUE

Les auteurs qui considèrent cette réaction de Wassermann irréductible comme un signe plus ou moins grave de syphilis vont appliquer un traitement anti-syphilitique plus ou moins intensif et prolongé.

R. Bernard demande d'opposer à positivité permanente un traitement permanent, mais avec cette réserve qu'il faut tenir compte de l'âge de la syphilis et de celui du malade. La positivité doit mener au traitement intensif chez les jeunes, comme aussi dans des cas spéciaux, mariage, grossesse, mais chez le vieillard ou chez les malades dont les émonctoires ne sont pas en parfait état, il faut être circonspect et n'appliquer qu'un traitement léger et prudent.

Sézary, Schulmann et Lévy pensent de même : « Nous croyons, disent-ils, notre attitude dictée par la simple prudence. Il ne s'agit pas d'appliquer des remèdes draconiens, mais d'instituer des cures d'entretien chez des sujets où il est possible de suspecter une lésion viscérale voire même nerveuse, dans l'intention de maintenir latente la lésion et d'éviter l'apparition ultérieure d'accidents. Ce serait, croyons-nous, une erreur dangereuse et pouvant conduire à des désastres

que d'adopter l'abstention en face d'une réponse sérologique toujours positive. On sera très circonspect lors de l'apparition d'une réponse négative chez un malade longtemps positif, et on redoutera fort un retour offensif que pourra prévenir avant tout une médication sagement continue. »

M. Gougerot et Peyre continuent à traiter leurs malades périodiquement et patiemment car ils redoutent ces réactions irréductibles. Mais se basant sur les données que nous avons indiquées précédemment du protéinopronostic, ils se demandent ce que deviendront ces malades à Wassermann irréductible et qui sont allergiques, réagissant à l'épreuve de Dujardin-Decamp, une fois leur Wassermann négativé. Ils ne seraient pas loin de conclure à la possibilité d'arrêter le traitement, mais, n'ayant pas de données précises sur le protéinopronostic, ils ne veulent pas abandonner leurs anciennes garanties : traitements de consolidation puis d'assurance contre la maladie.

Bien moins inquiets se montrent encore, d'une part, Chevalier qui ne considère la réaction irréductible que comme un simple symptôme non alarmant et d'autre part Carle et Wile qui ne les redoutent pas et qui croient que ces cas ne doivent pas être pris trop au sérieux et ne demandent pas à être traités vigoureusement.

b) LES AUTRES TRAITEMENTS PROPOSÉS

En dehors du traitement spécifique, des médications et des méthodes variées ont été introduites ces dernières

années pour tâcher de changer cette tendance toujours positive de la réaction de Wassermann.

1° *Le repos.* — Nombre d'auteurs ont vu la suspension même de tout traitement influencer heureusement la réaction de Wassermann. « Le repos, écrit, Norman Tobias, prévient les accidents d'intoxication chimique médicamenteuse qui peut diminuer la résistance normale du corps. » L'abstention de tout médicament aide la résistance du sujet, augmente les anticorps normaux dans le sang. Les périodes de repos devront varier de deux à six mois, pendant lesquelles on surveillera le malade et on insistera sur le régime de plein air et l'exercice. Clément Simon, dans une communication récente, rapporte deux cas de Wassermann irréductible qui se trouvèrent négatifs après un repos d'un an sans aucun traitement; il en est de même de deux cas exposés par M. Louste; après une année de repos l'un d'eux avait un Bordet-Wassermann — — — — et l'autre B. W — — — + douteux. Milian dit avoir eu de bons résultats d'un séjour prolongé à la mer, ou à la montagne, complété par une simple ingestion per os (hg et ki).

Il arrive donc que ces Wassermann se réduisent spontanément, mais ces faits sont rares.

2° *Opothérapie.* — Michaelides et Kliminis ont pu faire disparaître le Bordet-Wassermann irréductible en

administrant soit par la bouche, soit sous la peau, des substances opothérapiques (thyroïdiennes, hypophysaires, ovariennes), généralement associées. Ils ne peuvent attribuer une efficacité à telle ou telle opothérapie, et constatent que le mécanisme de cette action reste entièrement indéterminée.

3° RADIOTHÉRAPIE — PHOTOTHÉRAPIE

a) La lumière des ultra-violets a été utilisée pour ses effets toniques et son activation du protoplasma cellulaire, pour augmenter la résistance naturelle du corps, elle ne semble pas avoir donné de résultats. En 1925, MM. Ravaut, Basch et Lambling, étudiant l'action combinée de la photothérapie et de la chimiothérapie dans la syphilis, en arrivaient à cette conclusion que : « l'adjonction d'application de rayons ultra-violets au traitement de la syphilis ne semble pas diminuer le temps nécessaire à la disparition des phénomènes cliniques et à la réduction des réactions sanguines. »

b) L'irradiation de la rate a été pratiquée par M. Gougerot, et réalisée par MM. Salomon et par Lehmann. Sur les neuf cas valables, ils comptent deux échecs complets, deux actions incomplètes, une négativation passagère, un succès presque complet, le malade restant à H⁶ et enfin trois succès.

4° AUTHOHÉMOTHÉRAPIE-AUTOSÉROTHÉRAPIE

Cerf, Kneiblen et Pauly ont obtenu par ce traitement des résultats remarquables. Ils emploient l'autosérothé-

rapie seule au début, puis jointe à l'autohémothérapie selon la technique de M. Ravaut. Depuis, leurs résultats sont constamment bons. Sur quatorze cas, douze ont été négativés, un seul est demeuré positif, et un autre partiellement positif. Par contre, Gougerot d'une part, et Schulmann d'autre part, qui l'a essayé chez six malades, disent n'en avoir jamais eu aucun résultat. On verra dans notre observation I que ce malade, qui reçut vingt piqûres d'autohémothérapie, n'eut son Wassermann modifié en rien, alors que plus tard il fut négativé très rapidement par l'hyposulfite de soude.

5° PROTÉINOTHÉRAPIE

Il est difficile d'établir un classement rigoureux dans l'emploi de ce traitement : certaines protéines ont été utilisées pour leurs propriétés allergisantes, d'autres pour les phénomènes de choc qu'elles produisent, enfin et le plus souvent, il y a intrication des deux phénomènes.

Comme nous l'avons déjà signalé, MM. Gougerot et Peyre ont obtenu trois cas de négativation sur dix-huit par injections d'hémostyl.

Mais la plupart des auteurs associent la protéinothérapie et la chimiothérapie. Russel D. Hérold associe la combinaison thérapeutique néo-arsphénamine intra-veineuse et protéine gonococcique intra-musculaire, et négative ainsi quatre malades porteurs de Wassermann irréductibles. Nuyens utilise l'association hydroxyde de bismuth et lait, et observe ainsi quatre

cas devenus négatifs sur dix-huit, les autres sont restés positifs, et parmi eux sept avaient présenté des réactions à l'hémostyl positives. Greenbaum et Wright, employant une combinaison de lait et de novarsphénamine dans vingt-cinq cas de syphilis à Wassermann irréductibles, trouvent que 68 % deviennent négatifs, mais 4 % de ceux-ci étaient redevenus positifs après un an.

Levaditi et Nicolau sont enthousiastes sur la combinaison protéino et bismuthothérapie. Porcellli en associant aux arsénobenzol des doses croissantes de gonacrine a pu, après huit injections dans deux cas, obtenir la modification de réactions jusque là irréductibles.

Par contre, Norman Tobias qui traitait dix malades par le lait seul, n'obtint aucun changement dans la réaction de Wassermann.

6° LA PYRETOTHÉRAPIE

La pyrétothérapie selon la technique de Sicard, Hugueneau et Wallich a été employée. MM. Gougerot et Thiroloix ont traité deux malades par douze injections de Dmelcos en un mois et demi et ont obtenu quinze jours après la fin de la série de Dmelcos une négativation durable (un an, durée de l'observation). Par contre, les autres vaccins : antityphoïdiques, anti-gonococciques, la luétine, sont demeurés sans résultats.

Les sels d'argent en injections intraveineuses, sous forme d'électrargol, malgré une violente réaction ther-

mique (41°), n'ont rien donné dans deux cas, à Schulmann et Terris.

La pyréthothérapie a été réalisée par les Américains Cady et Ewerhardt au moyen de bains chauds. Ce sont des bains donnés très chauds, de telle façon que la température du corps, contrôlée par la température prise sur la langue avec des thermomètres ordinaires, atteigne 40 à 41° c. pendant vingt à quarante minutes. Beaucoup de leurs malades les ont très mal supportés, quand leur température atteignait 40° c. : deux ont eu des crises de délire, et un deux attaques épileptiformes. Le Wassermann du sang et la réaction de Kahn étaient faits immédiatement avant et après les bains chauds, et pendant la durée de la cure, les auteurs continuent le même traitement anti-syphilitique que celui que les malades avaient reçu auparavant. Sur les seize observations qu'ils rapportent, on note quatre négativations, cinq améliorations sérologiques. Malgré les accidents passagers, tous leurs malades ont vu leur état général s'améliorer après ces cures.

7° LA MALARIATHÉRAPIE

La Malariathérapie, qui a donné de si bons résultats dans la syphilis nerveuse, a été employée par MM. Gougerot et Thiroloix chez une malade à laquelle la pyréthothérapie au Dmelcos n'avait apporté aucune amélioration. Ce fut chez elle un nouvel échec. Mais nous devons constater qu'il ne s'agissait point ici de

Wassermann irréductible, mais de syphilis résistante, la malade étant en pleine évolution de syphilis nerveuse.

8° En 1918, Ayres aurait obtenu de bons résultats avec le *bromure de sodium*, par voie intra-veineuse.

9° SELS DE TERRES RARES

Les sels de terres rares ont été employés par MM. Gougerot et Bertillon. Ils utilisèrent soit le chlorure de cérium, soit le géodyl à 1 % de cinq à quinze centigrammes. Les résultats leur ont paru inconstants, mais ils ont obtenu des négativations.

10° L'IODE ET IODURES

Montlaur traite les Wassermann irréductibles par un traitement associé : bismuth et iode. L'iode étant injecté sous forme de solution de Lugol, selon la méthode décrite par notre Maître, M. Ravaut. Le contrôle sérologique est fait après chaque cure complète iodo-bismuthique, et c'est en moyenne après un an à dix-huit mois que les réactions se montrent négatives.

Vercellino administre de l'iodure de sodium par voie intra-veineuse dans treize cas de syphilis dont neuf étaient latents et dont les autres présentaient un tabès, une choroïdite et deux spécificités congénitales. Dans neuf cas, le Wassermann positif devint négatif, cinq de ceux-ci étaient auparavant irréductibles, malgré le traitement le plus énergique arsénobenzolique et mixte.

11° LE SOUFRE

Le soufre qui était autrefois beaucoup employé dans le traitement de la syphilis est tombé à peu près en désuétude. En effet, seule était envisagée, et fort bien connue, l'action favorisante du soufre sur l'élimination des préparations hydrargyriques introduites dans l'organisme et la possibilité, de ce fait, de traitements intensifs. Aujourd'hui, la question syphilis et soufre se présente d'une façon beaucoup plus large et avec un intérêt considérablement augmenté. La thérapeutique soufrée a été remise en vigueur par Mac Donagh sous forme d'« Intramine », sulfure organique.

En 1921, Marshall et Shera rapportent la première observation d'un malade à Wassermann irréductible traité par le soufre. « Le malade, disent-ils, avait été traité par deux séries d'injections intraveineuses d'arsénobenzol et de mercure. Quand nous l'avons vu il ne présentait plus aucun signe de syphilis, mais la réaction a été trouvée fortement positive. Un traitement nouveau par le mercure et l'iode n'a pas été toléré. On lui donna du soufre et actuellement la réaction est négative. »

Cet exemple est suggestif. Ce résultat est confirmé par les travaux de Schreder en Allemagne. Utilisant des huiles soufrées, il a pu constater des améliorations sérologiques considérables, aussi bien du côté du sang que du liquide céphalo-rachidien, en dehors de tout autre traitement spécifique. D'autre part, Hille, en Amérique, utilisait l'association médicamenteuse soufre-mercure, à l'état de sulfure de mercure colloïdal, il

l'employa avec succès dans les syphilis à séro-réactions résistantes.

Il semble donc que le soufre agisse sur la réaction de Wassermann, mais nous n'avons aucune donnée précise sur son mode d'action. A-t-il une action propre sur la syphilis ? Mac Donagh le soutient. L'action spirillicide de l'intramine, qui serait indirecte, est manifeste, « *in vivo* ».

Ce n'est pas une notion nouvelle que celle de l'importance des phénomènes d'oxydation et de réduction dans l'organisme à l'état pathologique, comme à l'état normal. Si l'on accepte ceux-ci pour expliquer le mode d'action des agents spécifiques dans la syphilis, on ne sera pas surpris de constater l'activité du soufre, au moins sous certaines formes adéquates.

Agit-il par le choc thérapeutique qu'il détermine ? C'est là un aspect moins important de l'action du soufre ; la pyrétothérapie pouvant être obtenue par de nombreux autres procédés. Cependant la pratique préconisée par Schreder, et qu'il a employée avec succès dans la neuro-syphilis, semble aboutir à des résultats plus favorables que les injections de nucléinate de soude ou de Dmelcos.

Enfin le soufre joue un rôle adjuvant important dans l'action des médications spécifiques classiques, il active considérablement l'élimination du mercure, du bismuth, et de l'arsenic. Administré seul, il mettrait ainsi en liberté les masses de substances médicamenteuses retenues dans l'organisme et devenues inutilisables, provo-

quant une sorte de traitement bismuthique ou hydrardyrique prolongé.

Mais nous devons penser avant tout à une action spécifique du soufre.

12° HYPOSULFITE DE SOUDE

Nous ne faisons que citer à sa place cette médication qui va faire l'objet de la deuxième partie de ce travail.

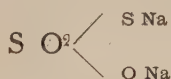
DEUXIÈME PARTIE

L'HYPOSULFITE DE SOUDE

I

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES & HISTORIQUE

L'hyposulfite de soude, ou thiosulfate de sodium, sel de l'acide hyposulfureux, est un composé oxygéné du soufre. Sa formule peut s'écrire :



On voit que, s'il possède un atome de soufre déjà fortement oxydé, il contient un second atome qui ne l'est nullement. Ceci explique une partie de ses propriétés thérapeutiques. Il cristallise avec dix molécules d'eau et se présente, à l'état cristallisé, sous forme de gros prismes rhomboïdes, obliques, incolores. Il est très déliquescent et absorbant l'eau atmosphérique, il se présente alors sous forme d'un liquide sirupeux. Il a

une saveur fraîche tout d'abord, puis amère, désagréable, en même temps un peu alcaline et sulfureuse. Il est très soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool. Réducteur, l'hyposulfite de soude, décolore la teinture d'iode, le permanganate de potasse, et dissolvant des corps halogènes de l'argent, chlorure, bromure, iodure, est utilisé en photographie.

C'est à notre Maître, M. Ravaut que revient tout le mérite d'avoir introduit l'hyposulfite de soude en thérapeutique dermatologique et syphilitique.

C'est dans un mémoire paru le 28 janvier 1920, dans la *Presse Médicale* que, pour la première fois, M. Ravaut montrait l'action de l'hyposulfite de soude, en injections intra-veineuses et par voie bucale, dans certains accidents du Novar et dans quelques dermatoses. Ce n'est que huit mois après, au mois d'octobre 1920, que M. Lumière étudiait à son tour l'action de l'hyposulfite de magnésium.

M. Ravaut fut amené à l'employer en dermatologie dans les circonstances suivantes : comme il recherchait expérimentalement, sur les lapins, les causes susceptibles d'augmenter la toxicité des arsénobenzols, il constata que les phénomènes d'oxydation jouaient un rôle très important. Pour y remédier, et sur les conseils de M. Delépine, alors pharmacien-chef de Broca, il essaya l'action des corps réducteurs susceptibles d'empêcher ou de neutraliser ces oxydations et il constata que l'hyposulfite de soude paraissait actif, maniable et bien toléré. Puis il appliqua en thérapeutique cette action de l'hyposulfite de soude, administré par voie

interne, à un certain nombre de manifestations cutanées. Actuellement, l'hyposulfite de soude est universellement employé surtout pour combattre les accidents cutanés et hépatiques des arsénobenzols. Poursuivant cette voie, M. Ravaut, depuis le mois de mars 1929, employait régulièrement l'hyposulfite de soude comme dissolvant du Novarsénobenzol, et montrait, dans la thèse d'un de ses élèves, notre ami, M. Dhaussy, tous les avantages des solutions d'hyposulfite de soude sur l'eau distillée comme dissolvant du Novarsénobenzol dans les injections intraveineuses : diminution considérable des ictères et des dermites dans son dispensaire.

Mais si l'hyposulfite de soude est une acquisition récente en dermatologie, son emploi thérapeutique est ancien et son usage est loin d'être restreint. Ses propriétés antiseptiques faibles, moins marquées que celles des sulfites, l'on fait employer depuis longtemps, mais à des doses très faibles, comme désinfectant dans les pneumopathies à expectoration fétide, bronchectasie, gangrène, etc... Appliqué localement, les anciens dermatologistes l'ont employé dans diverses affections cutanées. Ses propriétés réductrices l'ont fait employer depuis longtemps, comme antidote dans le traitement des empoisonnements par la teinture d'iode et le permanganate de potasse.

On retrouve l'action sédative de ce sel dans les eaux sulfureuses dégénérées; telles sont les eaux des Pyrénées-Orientales, très faiblement sulfureuses, riches en hyposulfite de soude et en matières organiques.

Ces actions diverses de l'hyposulfite de soude ne

font pas de lui une médication très énergique et son intérêt thérapeutique eut été assez limité sans les propriétés mises en lumière par M. Ravaut et qui lui ont donné une portée beaucoup plus grande et son véritable intérêt.

II

MODES D'ADMINISTRATION

L'hyposulfite de soude n'est pas un corps toxique, aussi peut-on recourir à ce médicament chaque fois qu'on le juge utile, sans crainte d'accidents. Il agit le plus efficacement lorsqu'il est administré par voie intra-veineuse. Si par voie buccale son action est moindre, elle est cependant encore assez grande. Il peut être également prescrit en solution par le rectum, mais il agit beaucoup moins. Enfin injecté dans les muscles de la fesse, il paraît dénué d'action. L'introduction par voie sous-cutanée est douloureuse et non sans danger; on peut voir survenir à sa suite abcès et sphacèles.

Elle est donc à rejeter et nous n'utiliserons que la voie buccale et la voie veineuse.

1^o VOIE BUCCALE

Per os, l'hyposulfite sera prescrit soit en potion, soit en solution aqueuse, soit en tablettes kératinisées qui le mettent à l'abri d'une décomposition par le suc gastrique, soit enfin en cachet. Les doses varient sui-

vant les cas et suivant les auteurs, de 1 g. et 6 g. à 10 g. par jour. Mais à doses élevées, il possède une action purgative, ou seulement laxative, parfois inutile. Il peut également déterminer quelques troubles gastriques et être la cause d'éruptions soufrées désagréables. Suivant la technique de M. Ravaut, certains de nos malades reçurent des doses journalières de 1 gr. 80, soit trois cachets de 0 gr. 60.

2° VOIE INTRA-VEINEUSE

C'est ici, sans nul doute, la voie de choix.

On utilise une solution aqueuse à 20 %. C'est un liquide incolore, parfois légèrement opalescent, de consistance quelque peu sirupeuse. La stérilisation devra se faire deux ou trois fois à 105°, car à partir de 110° l'hyposulfite est décomposé partiellement avec mise en liberté d'anhydride sulfurique.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître la nécessité d'employer des solutions fraîchement préparées. Chen a noté en effet avec des solutions, cependant à taux faible, (moins de 10 %) mais préparées trop longtemps à l'avance, de fortes réactions générales : frisson, fièvre à 40° etc... Ces phénomènes sont toujours évités par l'emploi de solutions récemment préparées. Le produit doit être employé pur, tel est également l'avis général, malgré l'opinion de Goldbatt et Dennie qui auraient constaté, chez le chien, dans certaines occasions, des convulsions mortelles après injection

d'hyposulfite pur. Ce sont les seuls auteurs relatant ces accidents.

Les injections sont, en effet, toujours bien tolérées, et l'hyposulfite est très maniable par voie veineuse.

Cependant, au début il faut tâter la susceptibilité particulière du sujet et le donner prudemment. Ensuite des doses assez fortes sont parfois nécessaires. On ignore la dose maxima que l'organisme puisse tolérer sans accident. Missirliu cite le total de 150 gr. en quelques mois de traitement chez un psoriasique. Dans une observation de Tridon un malade a reçu 150 grammes en moins d'un mois.

On fera donc aux malades des séries d'hyposulfite de soude comportant chacune dix à vingt injections à raison de deux à trois par semaine, en allant d'une manière progressive : 2 cc. puis 5 cc., 10 cc., 15 cc. et enfin 20 cc. de la solution à 20 %. On terminera la série en maintenant ce chiffre de 20 cc.

Les réactions de l'organisme sont minimales. Dans les urines il n'y a ni albuminurie, ni pigments biliaires. Pas de troubles oculaires, pas de réaction locale. L'injection intra-veineuse détermine parfois un léger frisson, très passager, après dix ou vingt minutes, et le malade peut accuser un goût soufré. Il est très rare de noter des sensations vertigineuses et des dermites légères avec de fortes doses. Il nous faut signaler cependant que sont apparus parfois quelques œdèmes ; de même des œdèmes sont apparus chez des diabétiques à la suite de l'ingestion du bicarbonate de soude à doses massives et chez des sujets normaux après sulfate de

magnésie. Il semble qu'il s'agisse là d'une action hydro-pigène indirecte par action suspensive sur l'élimination de Na Cl. Enfin, la saturation de l'organisme semble indiquée souvent par l'apparition d'une poussée de furonculose fruste.

III

MODE D'ACTION

Rappelons tout d'abord les principales actions de l'hyposulfite de soude. Divers faits ont été mis en lumière par les travaux de Kabelik : l'hyposulfite de soude, par voie veineuse, possède une puissante action diurétique. Après administration par voie digestive, il produit aussi une augmentation de la sécrétion biliaire. Il peut donc être considéré comme un stimulant des fonctions éliminatrices. D'autre part il protège le foie contre l'action nocive des arsénicaux complexes. Ainsi, et c'est là l'opinion générale, il augmenterait le taux d'excrétion des substances toxiques.

Il est possible que, dans certains cas, l'hyposulfite de soude agisse par action chimique due à la présence de l'ion, soufre : nous nous sommes étendus longuement, dans un chapitre précédant, sur l'action du soufre.

Le mode d'action de l'hyposulfite de soude apparaît donc assez complexe : il n'est vraisemblablement pas univoque : il semble que son action thérapeutique soit en relation avec ses propriétés réductrices et désensibilisatrices.

ACTION RÉDUCTRICE

Nous avons déjà rappelé dans quelles circonstances M. Ravaut, à la recherche d'un corps réducteur capable de neutraliser les effets nocifs des arsénobenzols partiellement oxydés, expérimenta avec succès l'hyposulfite de soude. Par la suite, il se demanda si les qualités réductrices de ce corps ne seraient pas utiles pour combattre certains troubles cutanés persistants, consécutifs aux injections d'arsénobenzols; il guérit ainsi trois cas d'érythrodermie. Ce mode d'action est important, et intéressant à envisager, car il montre le grand rôle joué en pathologie, par les actes d'oxydation et de réduction.

ACTION DÉSENSIBILISATRICE

Missirliu émet l'hypothèse que l'hyposulfite agit par désensibilisation: l'hyposulfite de soude possède-t-il un pouvoir antianaphylactique ou colloïdoclasique? On l'ignore.

L'action désensibilisatrice paraît cependant manifeste par ses résultats dans certaines dermatoses où la sensibilité par un antigène est évidente. Et ces notions de sensibilisation et de désensibilisation éclairent le rôle du terrain, de l'état humoral, de ce qu'on a appelé la prédisposition. « L'individu sensible est celui dont l'organisme a acquis sous l'influence d'un antigène la propriété de réagir constamment à des doses qu'il supportait autrefois et qui, dans les mêmes conditions,

laissent insensibles les individus normaux. » (M. Ravaut). Les phénomènes de sensibilisation sont les manifestations cliniques et humorales qui traduisent cette nouvelle propriété de l'organisme.

Par quel mécanisme se fait cette désensibilisation ? Il en est encore trop discuté pour que nous entreprenions de nous arrêter à un parti, et il nous faut rester sur le terrain de l'expérimentation, de la clinique et de la thérapeutique.

Désirant éclairer cet obscur problème, M. Téhoueyres a publié récemment une étude sur la « dispersion des floculats sériques par les hyposulfites alcalins. »

Il a utilisé à cet effet la floculation artificielle des sérums obtenue par la méthode de Vernes. On sait que l'addition à un sérum de substances, telles que le péréthynol ou la résorcine, provoque, le plus souvent, dans les cas respectifs de syphilis ou de tuberculose, une floculation dont le degré d'opacité est appréciable au photomètre. Pour mettre en évidence l'action défloculante d'une solution d'hyposulfite de sodium ou de magnésium, il suffisait donc d'ajouter aux sérums, qui floculent sous l'action du péréthynol ou de la résorcine, une quantité déterminée de la solution saline à l'étude, en remplaçant celle-ci, dans les tubes témoins, par un volume d'eau distillée égal au volume de la solution saline ajoutée aux sérums en expérience. M. Téhoueyres fit ainsi deux séries d'expériences : la première avec une solution normale d'hyposulfite de magnésium et un sérum additionné de péréthynol, la seconde avec des solutions normales d'hyposulfite de

sodium et de magnésium et un sérum additionné de résorcine. Il constata que l'addition d'hyposulfite provoquait une disparition ou une diminution très considérable de la floculation allant par exemple, dans sa deuxième expérience de 22, au photomètre de Vernes, Bricq et Yvon, à 0, de 75 à 17, de 61 à 0, de 39 à — 18, de 14 à — 9, de 60 à — 29, de 20 à — 7. Ces quatre derniers sérums ont donc subi, par addition d'hyposulfite de soude, non seulement une disparition de la floculation déterminée par la résorcine, mais encore une véritable clarification, car les valeurs négatives notées furent établies par rapport à l'opacité naturelle des sérums hors de toute addition saline. Pour corroborer ces résultats, il eut l'idée d'entreprendre une série d'expériences dans lesquelles il tenta d'obtenir la clarification d'un sérum de cheval rendu opaque par l'addition de teinture de benjoin; et, dans tous les cas, il obtint une clarification légère et irrégulière des sérums, perceptible après dix-huit et vingt-quatre heures, avec formation d'un léger précipité qui se déposait au fond du tube.

« Il devient alors indispensable, écrit M. Téchoueyres, de rechercher la valeur alcaline des solutions salines employées dans ces expériences; car les résultats obtenus peuvent être fonction de la réactivité de ces solutions. On détermine donc leur pH par la méthode colorimétrique et l'on trouve que le pH de la solution normale d'hyposulfite de sodium s'établit à 7,5 et celui de la solution normale d'hyposulfite de magnésium à 8,2: il s'agit donc de solutions nettement alcalines. »

Pour vérifier l'action de l'alcalinité, il fit usage d'un sel très alcalin, le cyanure de potassium dont le pH atteint 9. Ici le résultat fut immédiat : et la clarification put être considérée comme complète.

« Ces expériences, conclut M. Téhoueyres, qui furent répétées à plusieurs reprises démontrent que les solutions salines à réactivité alcaline provoquent soit l'éclaircissement des sérums normaux, soit la décoagulation des floculats provoqués par le péréthynol ou la résorcine, soit même (cyanure de potassium), la dispersion immédiate des agglutinations micellaires déterminées par l'addition au sérum du cheval d'une goutte de teinture alcoolique de résine de benjoin.

« Il se pourrait donc que, dans l'organisme même, la réactivité des humeurs jouât un rôle considérable dans l'état d'agrégation des micelles colloïdales du sérum (en modifiant peut-être leur point iso-électrique), et qu'en particulier l'alcalinité fut un facteur de dissociation et de désagrégation très actif. »

Ces expériences, fort intéressantes, viennent à point pour nous faire demander si, dans le cas de Wassermann irréductibles, l'hyposulfite de soude n'agit pas précisément par son alcalinité pour modifier la réaction. Nous sommes en droit d'y penser, sans toutefois pouvoir conclure :

Désirant savoir si la présence d'hyposulfite de soude ne modifierait pas les réactions allergiques des tissus aux antigènes auxquels ils sont habituellement sensibles, nous avons recherché, avec notre Maître, M. Ravaut, ce que deviennent les intradermo-réactions

quand on ajoute une solution d'hyposulfite de soude à l'antigène. Ayant choisi vingt malades porteurs d'une lésion bacillaire, soit tuberculose ganglionnaire, soit tuberculose cutanée, nous avons pratiqué, chez ces malades, les intra-dermoréactions suivantes :

Le premier jour : une première intradermoréaction avec une solution d'hyposulfite de soude à 1/200 ; une seconde avec une solution de tuberculine à 1/10.000 et une troisième avec un mélange extemporané, à parties égales, d'hyposulfite à 1/100 et de tuberculine à 1/5.000, conservant ainsi le même taux d'hyposulfite et de tuberculine dans l'intradermoréaction type et dans les témoins. Ayant laissé ce mélange en contact pendant vingt-quatre heures, le lendemain, nous avons pratiqué trois nouvelles intradermoréactions.

Nous devons reconnaître que les résultats n'ont pas été ceux que nous étions en droit d'espérer. L'hyposulfite seul ne donna aucune réaction. Le mélange hyposulfite de soude + tuberculine, extemporané ou datant de la veille, donna des réactions moins fortes que celles de la tuberculine seule. On pourra d'ailleurs se rendre compte des réactions obtenues ainsi par la photographie ci-jointe : en haut, l'intradermoréaction faite avec le mélange hyposulfite et tuberculine, en bas l'intradermoréaction à la tuberculine seule.

Chez les quatre derniers de ces malades, nous avons augmenté le taux de la solution d'hyposulfite et, à cet effet, nous avons employé des solutions à 5 % pour le mélange avec la tuberculine et à 2,5 % pour l'intradermoréaction à l'hyposulfite seul. Ces derniers résultats furent identiques aux précédents, c'est-à-dire : réactions



du mélange moins accusées que celles de la tuberculine, pas de réaction par l'hyposulfite de soude seul, malgré la concentration plus forte de la solution.

En résumé, l'hyposulfite de soude paraît agir de multiples façons. Il est probable que ces différents

modes d'action, malgré quelques apparences, ne se contredisent pas, mais s'associent le plus souvent. C'est à ses propriétés désensibilisatrices, peut-être suivant le mécanisme mis en lumière par M. Téhoueyres, que nous devons l'action de l'hyposulfite de soude sur les réactions de Wassermann irréductibles.

IV

HYPOSULFITE DE SOUDE ET WASSERMANN

Dès 1920, M. Ravaut remarquait, dans son premier mémoire, une diminution des réactions de fixation chez ses malades soumis au traitement par l'hyposulfite de soude. Il s'agissait de malades porteurs d'une érythrodermie arsénicale. Trois observations sont rapportées dans ce travail. A la suite du traitement par l'hyposulfite de soude, le premier malade vit sa réaction se négativer et le troisième eut une réaction très fortement diminuée. Le second n'accusa aucun changement dans sa réaction sanguine. M. Ravaut écrivait alors : « peut-être n'est-ce là qu'un phénomène passager. » Ces résultats furent diversement interprétés. En Allemagne, certains auteurs crurent que l'érythrodermie avait provoqué cette amélioration sérologique, à tel point même qu'ils allèrent jusqu'à proposer de provoquer une érythrodermie pour influencer sur la réaction de fixation.

En 1928, dans une communication à la Société de Dermatologie, M. Ravaut faisait une remarque semblable à la précédente : il constata, en effet, une très

forte diminution de la réaction de Wassermann chez un malade mis au traitement par l'hyposulfite de soude, pour un ictère para-arsénical.

Mais ce sont surtout les Américains Beinhauer Jacob et Pittsburg qui ont étudié l'action de l'hyposulfite de soude sur les réactions de Wassermann irréductibles.

Beinhauer fit un premier rapport en 1925, à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie de Dallas. Ses observations portaient sur quatorze cas. Continuant ses recherches il publiait, en 1928, un mémoire complet portant sur vingt-huit cas de Wassermann irréductibles traités par l'hyposulfite de soude. Avec ses collègues Jacob et Pittsburg, Beinhauer pratiquait chez ses malades, deux fois par semaine, pendant cinq à sept semaines, une série d'injections intraveineuses d'hyposulfite de soude de 0 gr. 60 chacune. Leurs malades prenaient également par la bouche 1 gr. par jour d'hyposulfite. Après six semaines de repos, Wassermann, puis traitement spécifique habituel, par l'arsenic, le mercure, le bismuth ou l'iode, et nouvelle réaction six semaines après la fin du traitement spécifique. Sur ce total de vingt-huit cas de Wassermann irréductibles :

17 présentaient une réaction à 4 +

11 présentaient une réaction à 3 +

Après le traitement, de ces vingt-huit cas,

10 devinrent négatifs ;

8 eurent leur réaction à 1 +

6 eurent leur réaction à 2 +

1 eut sa réaction à 1 +

4 enfin restèrent à 4 +

soit 85,6 % d'amélioration dont 35,7 % de négativation, et ces dix cas devenus négatifs le sont restés depuis plus d'un an (durée des observations), sans aucun traitement spécifique nouveau.

C'est toujours en partant de leur théorie de la production des Wassermann irréductibles par une saturation des tissus due aux métaux lourds que ces auteurs ont été amenés à employer l'hyposulfite de soude : ils donnent le mécanisme suivant de son action : « L'efficacité de l'hyposulfite de soude est due à la stimulation du processus qui prend soin de l'assimilation des métaux lourds, mais qui est devenu lent par suite de l'action toxique de ces métaux. L'hyposulfite de soude, après son introduction dans l'organisme, passe par les mêmes chemins, mais, où ces derniers intoxiquent les cellules et retardent leur action, l'hyposulfite a une action tonique et stimule le processus par lequel lui et aussi les métaux doivent être éliminés. A l'occasion de ces recherches, nous pouvons alors admettre que l'hyposulfite de soude est un médicament protecteur protégeant le système nerveux automatique contre l'empoisonnement par métaux lourds. Quand cette surcharge est enlevée aux cellules, et que le facteur si irritant pour le système nerveux automatique est amoindri, il est hautement probable que les cellules sont capables de reprendre leur activité normale, de maintenir la « fonction barrière » et que les métaux lourds peuvent être éliminés normalement. »

En présence de ces résultats, Beinhauer, Jacob et Pittsburg concluent à la nécessité d'utiliser la thérapeutique par l'hyposulfite de soude dans le traitement de la syphilis sérologiquement^o résistante.

Wernigk a étudié l'action de l'hyposulfite de soude sur les syphilis résistantes, plutôt que sur les Wassermann irréductibles, et il conseille d'employer des cures alternées de traitement spécifique et d'hyposulfite, car il a constaté chez ses malades, tous vieux syphilitiques, plus ou moins intoxiqués par les nombreuses séries qu'ils ont subies, une amélioration de l'état général, la disparition de nombreux petits troubles physiques et mentaux, une meilleure tolérance aux traitements spécifiques, et enfin parfois une amélioration sérologique.

Ainsi donc l'action de l'hyposulfite de soude sur les réactions irréductibles est nettement établie. M. Ravaut, avec MM. Bocage et Richon, chefs de son dispensaire, l'a employé à son tour pour employer les réactions irréductibles : ce sont les résultats obtenus que nous désirons rapporter à présent.

V

IODE ET HYPOSULFITE

On a employé chez quelques-uns de nos malades un mélange d'iode et d'hyposulfite de soude. On utilise le mélange à parties égales d'une solution d'hyposulfite de soude à 20 % et d'une solution de Lugol à 1 % d'iode métallique, suivant la formule :

Iode métallique,	1 gr.
K. I.	2 gr.
Eau distillée \.....	100 gr.

Ce mélange n'est pas stable, car il se produit rapidement une précipitation de soufre pulvérulent; aussi doit-on faire ce mélange extemporanément. Le liquide est incolore. Il y a, en effet, décoloration parce que : si à un poids déterminé d'iode on ajoute environ le double de son poids d'hyposulfite de soude, les deux produits étant en solution aqueuse; il y a formation d'iodure de sodium et de tétrathionaté de soude.

L'administration par voie intra-veineuse est faite dans les mêmes conditions que l'injection d'hyposulfite seul. Ces injections sont indolores, elles ne déterminent aucune réaction générale pénible ou désagréable.

Léri a fait remarquer que l'efficacité de ce traitement est due sans doute en partie à l'état sous lequel se présente la molécule de soufre dans la formule de tétrathionate de soude.

Cette objection n'est pas faite pour nous troubler. En effet, dans notre mélange lugol et hyposulfite il y a un grand excès d'hyposulfite de soude : soit pour 20 cc. du mélange, 0 gr. 10 d'iode et 2 grammes d'hyposulfite. On voit donc que la tétrathionate de soude ne se trouve là qu'en bien faible proportion par rapport à l'hyposulfite de soude libre. C'est donc encore ce dernier qui doit agir dans ce mode de traitement.

VI

OBSERVATIONS

Examinons maintenant un total de quinze observations de malades qui ont été traités au dispensaire du service du Docteur Ravaut.

Faisons tout d'abord remarquer que, si, jusqu'en 1928, seule la réaction de Hecht fut pratiquée au laboratoire particulier du service, depuis cette époque toutes nos réactions sérologiques ont été dûment vérifiées à divers laboratoires et que toujours les réactions de Wassermann et Hecht furent pratiquées. Deux fois seulement nous avons obtenu des résultats différents et le seul rapporté dans nos observations est le résultat le plus positif.

Pour la commodité des courbes de résultats sérologiques qui vont suivre, nous avons adopté comme annotation de ces réactions l'ancienne annotation, + + +, + + —, + — —, — — —, correspondant respectivement :

+ + + à H^0 , H^1 , H^2 , H^3 ;

+ + — à H^4 , H^5 ;

+ — — à H^6 , H^7 ;

— — — à H^8 .

Nous rapportons ces observations dans l'ordre suivant :

1° les négativations obtenues par l'hyposulfite de soude, seul, celles obtenues par l'hyposulfite de soude associé à la solution de Lugol.

2° Enfin les échecs.

OBSERVATION I

R... Henri, 56 ans.

R. H. a contracté la syphilis en juin 1925 et présente alors un chancre spécifique de la verge; il est traité pendant un an avec du sérum Quéry.

Le 16 juillet 1926, il vient consulter au dispensaire Cazenave pour Roséole avec plaques muqueuses amygdaliennes. L'examen clinique ne montre aucun autre signe de spécificité. La réaction de Wassermann est fortement positive. A la ponction lombaire on trouve :

- une albuminose de 0,40,
- une réaction cellulaire presque nulle,
- un Wassermann très faiblement positif.

On met ce malade au traitement mixte et il reçoit :

En 1926 : 2 séries de 10 novarsénobenzol, soit 12 gr.
20 piqûres de Quimby.

En 1927 : Une première série de Novar est mal supportée, il ne reçut que 4 piqûres de Novar et 4 de Quimby.

On le met alors à l'acétylarsan dont il reçut 10 piqûres et simultanément 10 piqûres de Quimby.

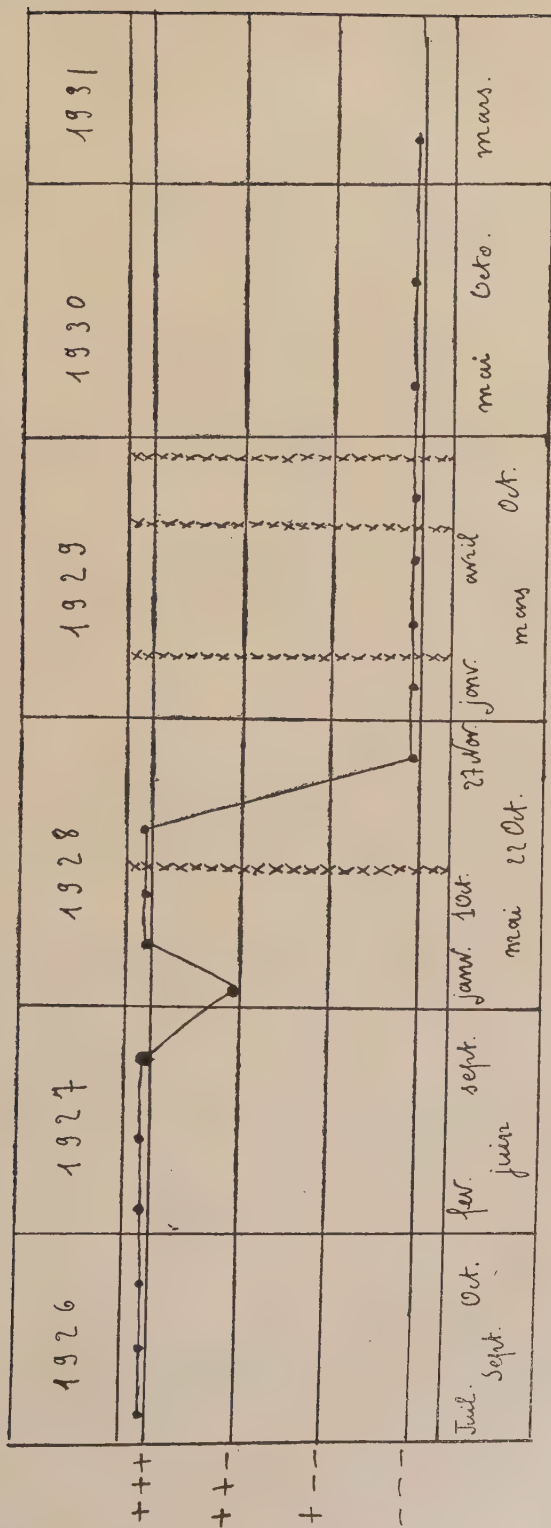
On reprend ensuite le Novarsénobenzol et il reçut deux séries et simultanément 20 piqûres d'autohémothérapie.

En 1928 : Une série de Novar avec :

10 piqûres d'autohémothérapie, qui paraît mieux faire supporter le Novar.

Une deuxième série de Novar et Quimby est mal sup-

Observation I. — R. H.



portée; on la termine en remplaçant le Novar par l'acétylarsan, soit :

4 Novar et 6 acétylarsan,
et 10 Quimby.

Cependant les diverses réactions de Hecht et Wassermann ont toujours été fortement positives.

En octobre 1928 on décide d'essayer l'hyposulfite de soude : à ce moment l'examen clinique est complètement négatif.

Après 15 injections d'hyposulfite de soude, la réaction de Wassermann devient négative et l'est toujours restée depuis à 7 examens successifs. Entre temps, le 1^{er} novembre 1929 une ponction lombaire montre un liquide normal :

- albuminose 0,25;
- pas de cellules;
- Benjoin et Wassermann négatifs.

En 1929 trois nouvelles séries d'hyposulfite de soude furent faites au malade qui, par précaution, en 1930 reçut une série de 10 piqûres de Quimby, d'ailleurs fort irrégulièrement.

Le malade est revu au mois de mars 1931; il ne présente aucun signe de clinique, sa réaction de Wassermann dans le sang demeure négative.

En résumé :

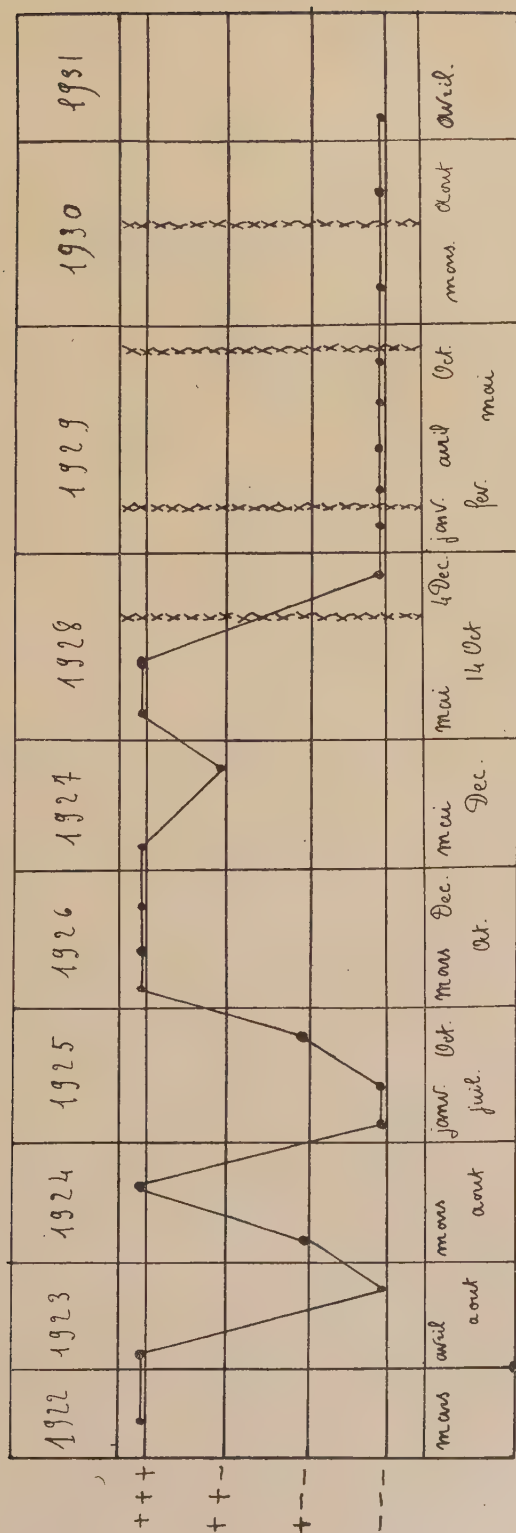
Syphilis datant de quatre ans régulièrement traitée sans résultat sérologique : Wassermann négativé par 15 piqûres d'hyposulfite de soude.

OBSERVATION II

P... Aline, 24 ans.

Le 22 mars 1922, la malade vient consulter à Saint-Louis en pleine syphilis secondaire; elle présente une roséole généralisée et des syphilides hypertrophiques

Observation II. — P. A.



vulvaires. Sa réaction de Hecht est fortement positive. On la met aussitôt au traitement mixte et elle reçoit :

- 1922 : 6 injections d'amalgame,
3 séries de Novarsénobenzol,
3 séries de Quimby.
- 1923 : 1 série et demi de Novarsénobenzol,
1 série et demi de Quimby.
- 1924 : 1 série de Novarsénobenzol,
3 séries de Quimby.
- 1925 : 2 séries de Quimby.
- 1926 : 1 série de 15 acétylarsan,
1 série égale de Quimby.
- 1927 : 1 série d'acétylarsan,
1 série de Quimby,
1 série d'huile grise.
- 1928 : 1 série d'acétylarsan.

Comme on peut le voir sur le graphique ci-contre, les réactions sanguines fortement positives au début reviennent à la négativité en fin 1923 et 1925; depuis elles sont de nouveau fortement positives. Cependant la malade, le 10 octobre 1928, ne présente aucun signe clinique de spécificité en évolution, sauf un Wassermann positif. Sur le refus de la malade, une ponction lombaire ne peut être pratiquée.

On la met alors au traitement par l'hyposulfite de soude et ses réactions sanguines deviennent négatives après 10 injections.

Trois nouvelles séries de ce traitement furent administrées à la malade en janvier 1929, en octobre 1929 et en avril 1930. Sur sa demande, elle reçut en plus une série de Quimby en 1929, une série d'acétylarsan et une de Quimby en 1930.

Depuis le 2 novembre 1928, ses réactions sanguines sont demeurées négatives.

En résumé :

Syphilis datant de 1922, régulièrement traitée pendant 7 ans avec réactions sanguines oscillantes, puis irréductiblement positives pendant 3 ans, négativées par 10 injections d'hyposulfite.

OBSERVATION III

G... Marcelle, 34 ans.

Le début de l'affection remonte à 1911, la malade ayant présenté alors un chancre de la lèvre inférieure pour lequel elle reçut quatre injections de 606, puis elle abandonna son traitement.

Elle fut dans l'obligation de le reprendre en 1918, sa réaction de Wassermann étant positive. Elle reçut alors le traitement suivant :

1918 : 6 piqûres de Novarsénobenzol,

2 séries d'huile grise.

1919 : 3 séries d'huile grise.

1920 : 1 série de Novar (soit 6 gr.),

3 séries d'huile grise.

1921 : 2 séries d'huile grise.

C'est en 1922 qu'elle vient se faire traiter au dispensaire Cazenave. Seule sa réaction de Wassermann fortement positive demeurerait, elle ne présentait aucun signe clinique. Cependant on continua le traitement :

1922 : 6 piqûres d'huile grise,

10 piqûres, soit une série de Quimby,

1 seul Novar, car il fut mal supporté (nausées, puis vomissements, vertiges).

1923 : 1 série de Novar, sans dépasser 0 gr. 30,

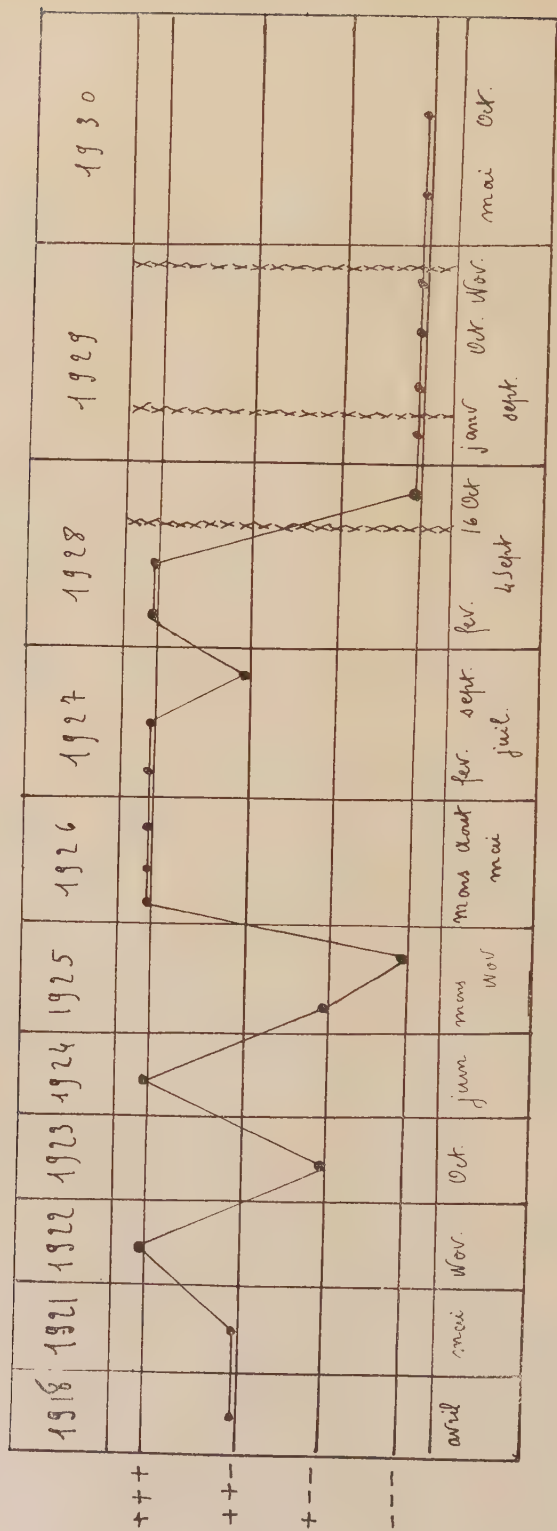
10 Quimby,

1 nouvelle série de 10 Novar, sans dépasser 0 gr. 60.

1924 : Même traitement que l'année précédente.

1925 : 1 série de Quimby.

Observation III. — G. M.



1926 : 15 piqûres de Quimby,
15 acétylarsan.

1927 : 1 série d'huile grise,
4 mois de Tréparsol.

En 1928 : Enfin 2 séries de 12 Quimby.

Cependant, sauf au mois de novembre 1926, la réaction de Wassermann demeurait désespérément irréductible depuis 10 ans, alors que la malade ne présentait aucun signe clinique.

On ne put faire de ponction lombaire.

C'est alors que le 4 septembre 1928 on lui fait une série d'hyposulfite de soude, et après 6 piqûres seulement le Wassermann devenait négatif.

On arrêta le traitement antispécifique, tandis que l'on continuait le traitement par l'hyposulfite de soude, dont deux nouvelles séries furent faites en janvier et en novembre 1929. La malade devant s'absenter pendant cinq mois, il lui fut prescrit de l'hyposulfite de soude « per os » pendant un mois en mars 1930.

Depuis le 16 octobre 1928, les réactions sanguines demeurent négatives.

En résumé :

Syphilis datant de 17 ans, régulièrement traitée pendant 10 ans, sans résultat sérologique : Wassermann négatif après 6 injections d'hyposulfite de soude.

OBSERVATION IV

C... Madeleine, 29 ans.

Cette malade vient consulter au mois de décembre 1921, présentant une éruption papuleuse thoracique spécifique et des syphilides érosives vulvaires très abondantes, avec adénopathie inguinale bilatérale. Le Wassermann est très fortement positif. Elle est mise aussitôt au traitement anti-spécifique mixte et reçoit :

1921 : 4 piqûres de Novarsénobenzol et 10 cyanures.

1922 : 6 Novar, fin de la série précédente, et 10 cyanures, puis 2 nouvelles séries de Novar, avec simultanément 10 piqûres d'huile grise et 10 piqûres de Quimby.

1923 : 5 piqûres de Novar et 5 de Quimby; cette série fut interrompue par un accouchement prématuré, puis une série de 12 Quimby.

1924 : 2 séries de 10 Quimby.

1925 : Également 2 séries de 10 Quimby.

1926 : 1 série de Quimby.

1927 : 1 série de Quimby; en mars la malade présente un ictère.

1928 : 1 dernière série de Quimby et une série d'acétylarsan.

La réaction de Wassermann durant cette longue période de 7 ans s'est montrée positive, sauf en novembre 1923 et en mai 1924.

En novembre 1928, la malade ne présentant aucun signe de spécificité à l'examen clinique et le Wassermann demeurant obstinément positif, on lui fait une première série intra-veineuse d'hyposulfite de soude : après six piqûres seulement les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives. Au mois de février 1929 on lui fait une nouvelle série d'hyposulfite de soude. Mais la malade, au mois de mars, étant enceinte, on lui fait, par prudence, deux séries de 10 Quimby. Elle eut une grossesse normale terminée par l'accouchement à terme d'un enfant d'apparence normale.

Depuis le mois de novembre 1928, la réaction de Wassermann demeure négative.

En résumé :

Syphilis datant de 1921, régulièrement traitée pendant 8 ans avec Wassermann positif, négativé par six injections d'hyposulfite de soude.

OBSERVATION V

H... Gabrielle, 38 ans.

La malade vient consulter au dispensaire Cazenave le 2 septembre 1926 pour une syphilide tertiaire du front; l'examen clinique ne révèle aucun autre signe, en particulier le cœur est normal, les pupilles réagissent bien à la lumière, les réflexes sont normaux; elle n'a pas de leucoplasie, elle n'a jamais eu d'ictère, mais son Wassermann est fortement positif. Elle est donc mise au traitement antisyphtique.

1926 : 1 série de Novarsénobenzol,

1 série de Quimby.

1927 : 2 séries de Novar,

2 séries de Quimby.

1928 : Même traitement.

1929 : 3 séries de Novar,

3 séries de Quimby.

A la fin de l'année 1929 l'examen clinique ne révèle aucun signe clinique, mais la réaction de Wassermann est toujours fortement positive. On propose donc à la malade une ponction lombaire qui est acceptée et l'examen du liquide céphalo-rachidien montre :

— albumine 0,30;

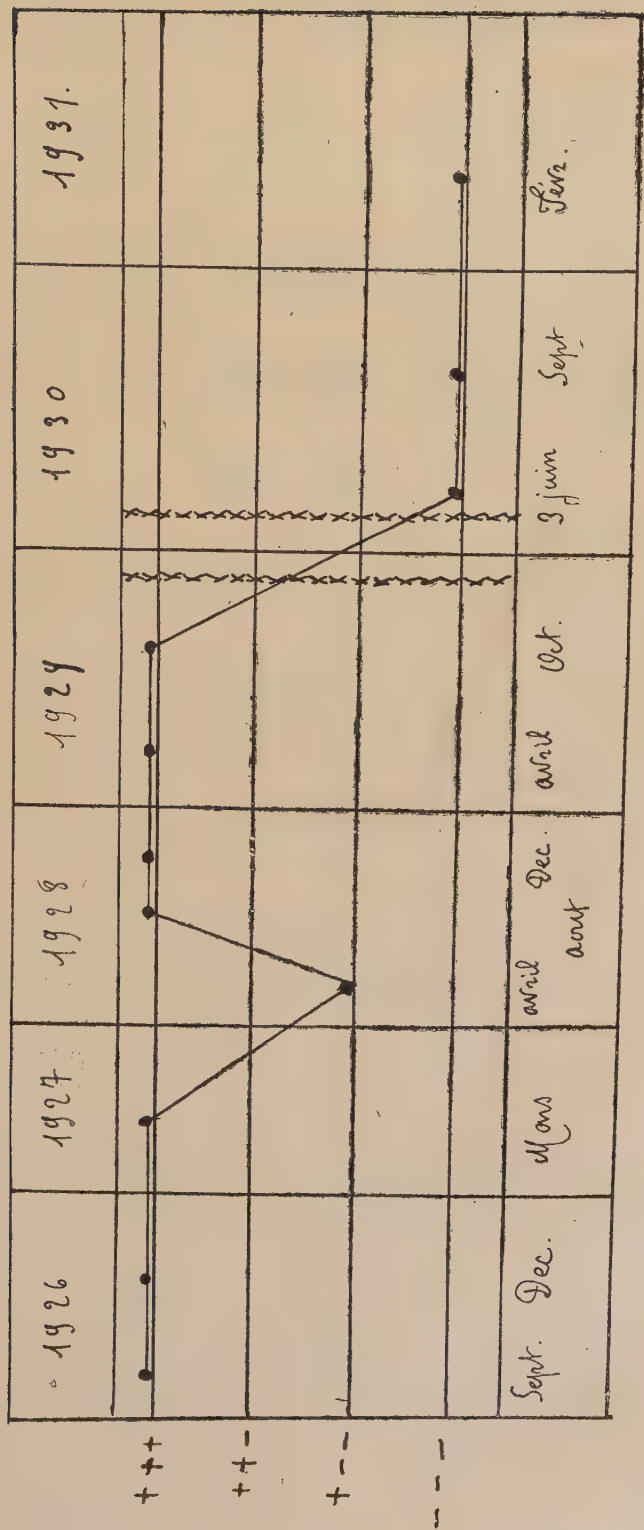
— cellule nulle;

— R. de Wassermann négative;

— R. de benjoin négative.

Devant ces résultats négatifs, on soumet la malade au traitement par l'hyposulfite de soude intraveineux, et une première série de 15 injections est pratiquée en décembre 1929, janvier 1930. Par erreur, il ne fut pas fait alors de prise de sang. Au mois de mai suivant, la malade étant revue à la consultation, on lui fait six nouvelles injections d'hyposulfite de soude, et le 3 juin les réactions de Hecht et de Wassermann étaient négatives

Observation V. — H. G.



et le sont restées depuis. Sur sa demande, cependant, la malade reçut une série de Quimby au mois d'août 1930.

En résumé :

Syphilis ancienne traitée régulièrement pendant quatre ans sans amélioration sérologique. Wassermann négativé après 21 injections d'hyposulfite.

OBSERVATION VI

R... Roland, 27 ans.

Le 30 juin 1927, ce malade se présente à la consultation de Saint-Louis porteur de plaques muqueuses anales et du fourreau s'accompagnant d'une roséole typique avec adénopathie inguinale à type spécifique et polymicroadénopathie. Pas de plaques muqueuses buccales ou amygdaliennes. Le Wassermann est très fortement positif.

Il suit le traitement mixte habituel du service et reçoit :

1927 : 1 série de Novar.

1 série de Quimby simultanément. Un mois après il présente un ictère; on ne peut lui faire de Novar et à la fin de l'année une nouvelle série de Quimby est pratiquée.

1928 : 2 séries de Novar, bien tolérées;

2 séries de Quimby.

La réaction de Wassermann qui avait été rapidement négativée après la première série de Novar-Quimby, est revenue positive, mais au mois d'octobre il ne présente plus aucun signe clinique. Une ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien en tous points normal. On essaie alors le traitement par l'hyposulfite de soude, et après six piqûres, le Wassermann est négativé. Quatre nouvelles séries d'hyposulfite intraveineux furent faites et depuis les réactions sanguines demeurent négatives.

Cependant, par prudence, on fit à ce malade un léger traitement par le Quimby et il reçut en 1929 et en 1930 une série de Quimby.

OBSERVATION VII

W... Louise, 43 ans.

Le début de la maladie remonte à l'année 1915. La malade ne peut préciser le traitement qu'elle a suivi au début. Nous savons seulement qu'elle a reçu des piqûres d'huile grise.

Venue consulter le 24 octobre 1922 au dispensaire Cazenave, on lui trouve : une abolition des réflexes rotuliens et achilléens, un myosis bilatéral avec signe d'Argyll-Robertson. On porte le diagnostic de Tabès. La réaction de Wassermann est négative.

Mise au traitement antispécifique, elle reçoit :

1922 : 10 piqûres de Quimby.

1923 : 1 série de 10 piqûres de Novarsénobenzol et
20 piqûres de Quimby.

1924 : 3 séries de Novarsénobenzol et 30 piqûres de
Quimby.

1925 : 20 piqûres de Quimby.

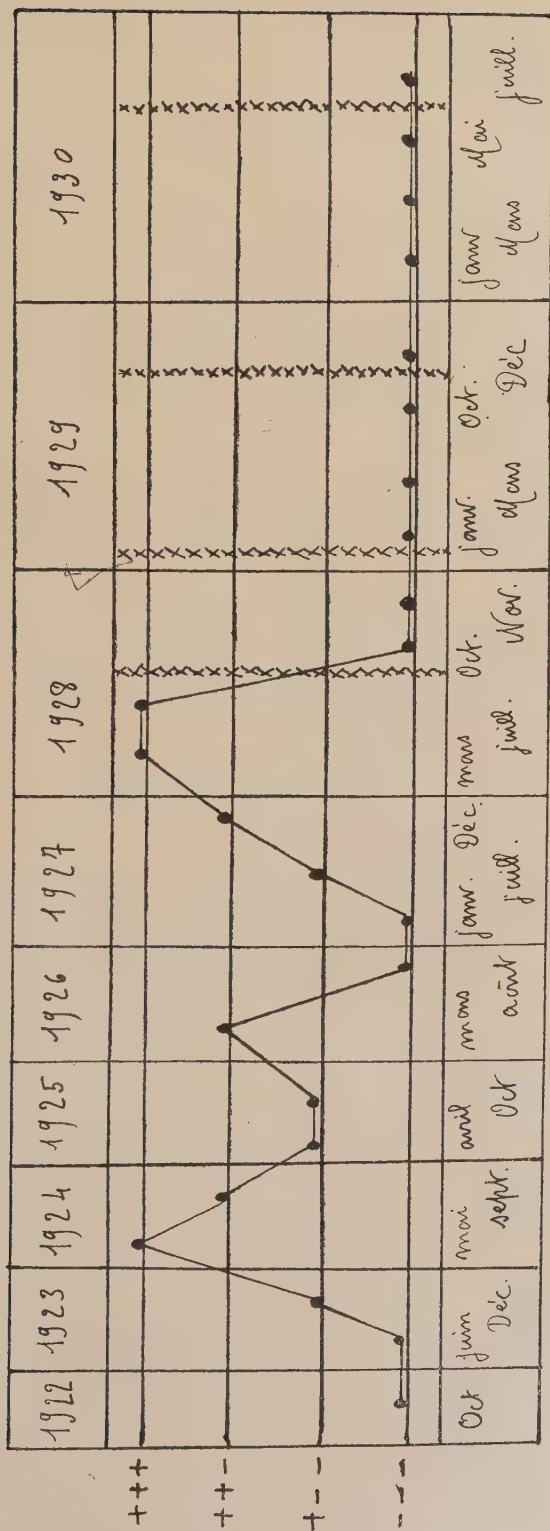
1926 : 2 séries de Novarsénobenzol,
20 Quimby.

1927 : 1 série de Novar à la suite de laquelle la ma-
lade a un ictère,
10 Quimby.

1928 : 27 Quimby.

Durant tout ce traitement la réaction s'est montrée oscillante, n'atteignant qu'une seule fois la négativité. Au mois d'octobre 1928 l'examen clinique montre un Tabès, une réaction de Wassermann revient positive. Il ne fut pas fait de ponction lombaire, la malade s'y étant refusée.

Observation VII. — W. L.



On essaie alors le traitement par l'hyposulfite de soude intraveineux, et après 8 piqûres le Wassermann est négatif.

En janvier 1929, puis en octobre 1929, on refait deux nouvelles séries d'hyposulfite de soude, ainsi qu'une quatrième en mars 1930. Il ne fut pas pratiqué de traitement antispécifique.

Depuis le mois d'octobre 1928, la réaction de Wassermann pratiquée 10 fois fut toujours négative. Les signes cliniques du Tabès sont les mêmes qu'au moment de sa première consultation en 1922 : il s'agit probablement d'un Tabès fixé.

En résumé : Syphilis ancienne avec Tabès, traitée régulièrement pendant six ans, avec réaction sanguine oscillante. Négativée par six injections d'hyposulfite de soude.

OBSERVATION VIII

G... Marie, 48 ans.

Cette malade vient consulter au dispensaire Cazenave le 22 juillet 1926 pour une céphalée persistante; c'est le premier symptôme dont elle se plaint et n'accuse aucun accident antérieur. Cependant son mari a présenté autrefois un accident vénérien pour lequel il a été mis au traitement pendant deux ans.

Les réactions sanguines de la malade sont fortement positives, et à l'examen clinique on note une faiblesse et une lenteur des réflexes achilléens, sans trouble des réflexes rotuliens, ni pupillaires.

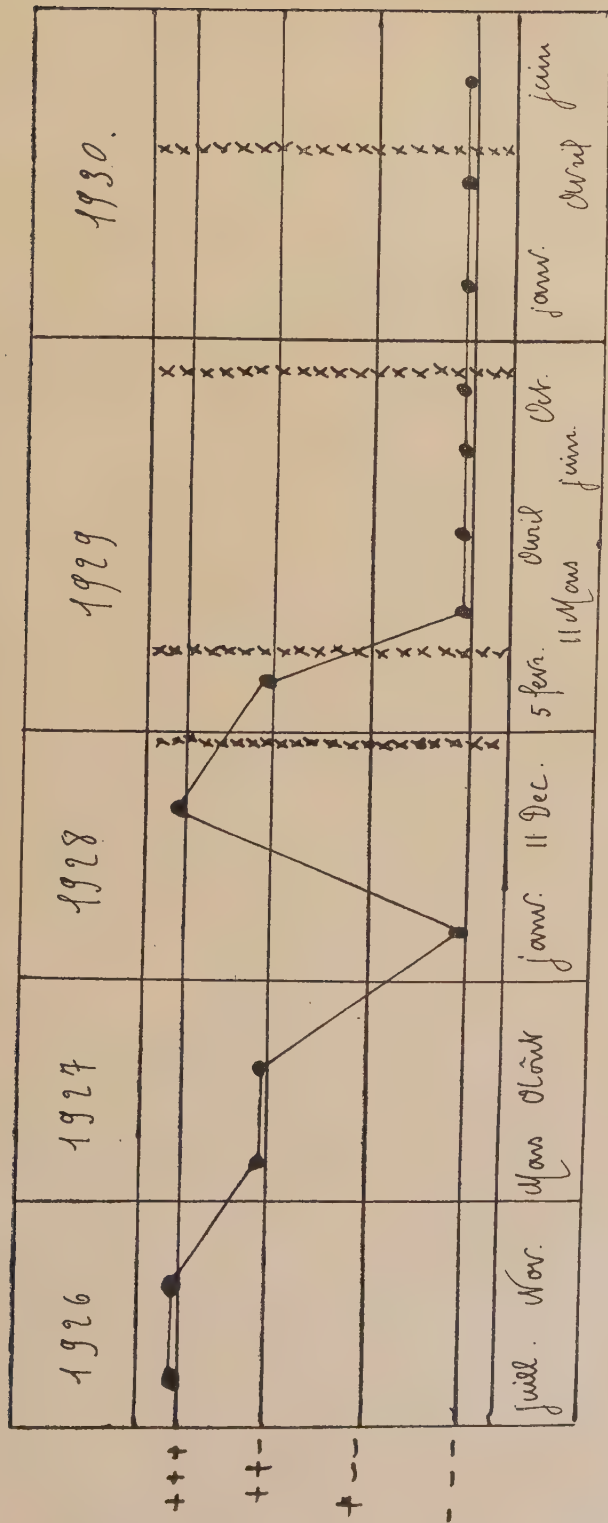
1926 : 2 séries de Novarsénobenzol,

2 séries de Quimby.

1927 : 1 série de Novarsénobenzol à la fin de laquelle la malade présente de légers accidents d'intolérance (nausées, vertiges),

3 séries de Quimby,

Observation VIII. — G. M.



2 séries d'acétylarsan bien supportées.

1928: 2 séries d'acétylarsan,

2 séries de Quimby.

Au cours de ces deux années de traitement continu, la malade a présenté des réactions sanguines qui ne furent négativées qu'une seule fois, en janvier 1928. Sa céphalée a totalement disparu après la première série de Novarsénobenzol.

Le 11 décembre le Wassermann est à ++++. De signe clinique, on ne trouve que cette paresse des achilléens, la malade refuse la ponction lombaire qu'on lui avait proposée. Elle est mise au traitement par l'hyposulfite de soude et solution de Lugol: après 15 injections, administrées en deux séries, les réactions sérologiques sont négatives et le sont demeurées depuis. Cependant une nouvelle série d'hyposulfite seul fut pratiquée au mois de novembre 1929.

En résumé : Syphilis ancienne, régulièrement traitée pendant 3 ans avec Wassermann positif, négativé par 15 injections d'hyposulfite et solution de Lugol.

OBSERVATION IX

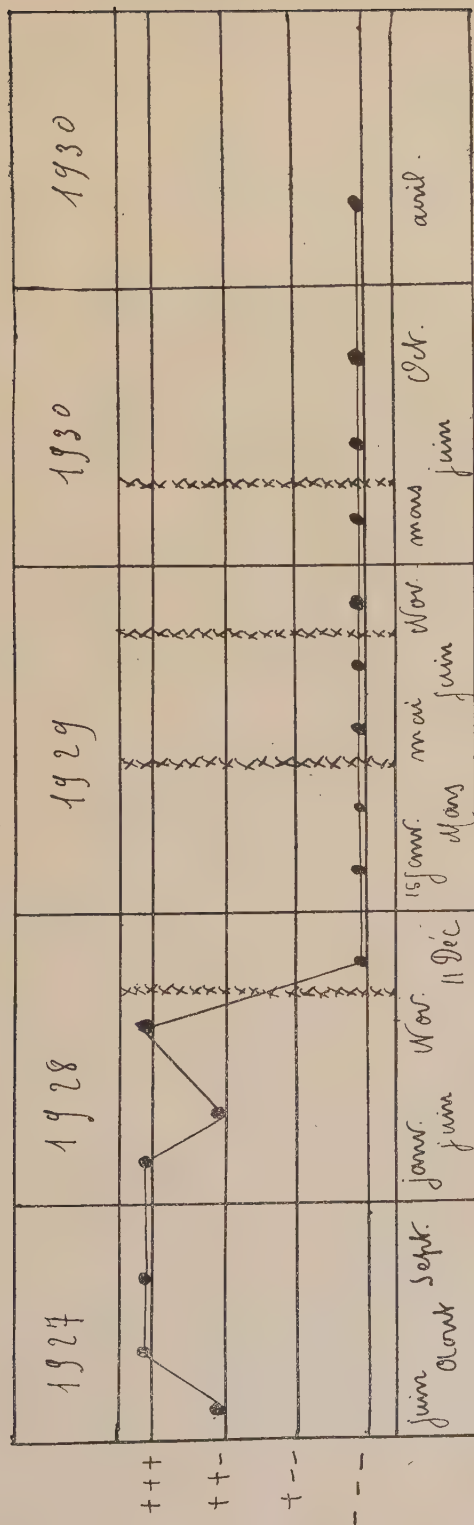
C... Auguste, 31 ans.

Le malade vient consulter au dispensaire Cazenave au mois de juin 1927 pour une déformation apparue progressivement à un testicule. L'examen clinique révèle l'existence d'une orchite en galet typique; la réaction de Wassermann est fortement positive.

Le malade ignorait qu'il était syphilitique et n'avait jamais reçu de traitement d'aucune sorte. On le met aussitôt au traitement mixte: arsenic et bismuth.

En 1927: il reçoit 2 séries de Novarsénobenzol, soit 12 gr. 60, et 2 séries de 10 Quimby.

Observation IX. — C. A.



En 1928 : même traitement, plus une série d'huile grise.

La réaction de Wassermann pratiquée six fois demeure fortement positive. Au mois de novembre 1928 on lui fait alors une première série d'injections d'hyposulfite de soude et de solution de Lugol à parties égales, et après six injections, les réactions de Wassermann et de Hecht sont négatives. A ce moment le malade ne présentait aucun signe clinique.

La ponction lombaire ne put être pratiquée, le malade s'y étant refusé. Depuis, le malade reçut de nouvelles séries d'hyposulfite et de solution de Lugol en mars, juin et novembre 1929, en enfin en mars 1930.

Il ne reçut plus aucun traitement antispécifique et cependant la réaction de Wassermann pratiquée 10 fois fut 10 fois négative.

Revu pour la dernière fois au mois d'avril 1931, il ne présente toujours aucun signe clinique, son Wassermann est toujours négatif.

En résumé : Syphilis ancienne, traitée pendant deux ans sans résultat sérologique; Wassermann négativé par six injections d'hyposulfite de soude associé à la solution de Lugol.

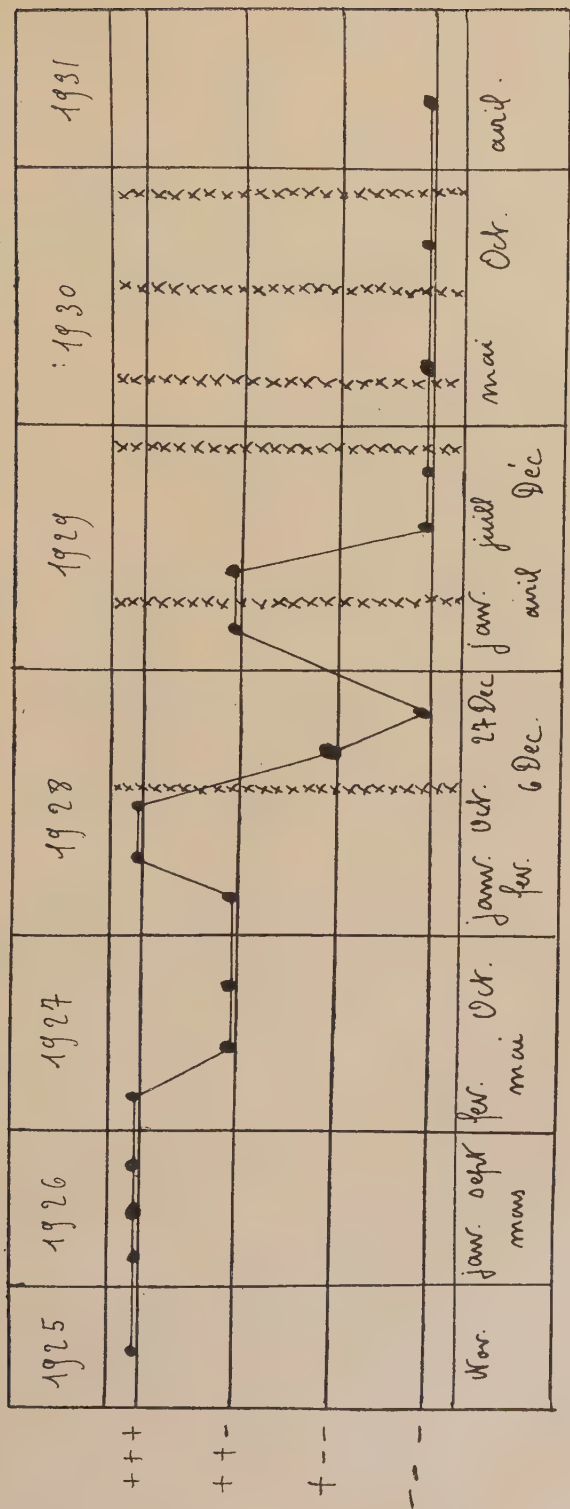
OBSERVATION X

C... Berthe, 44 ans.

La malade vient consulter en 1925 dans le service de M. Ravaut pour de légers troubles de la vue, mouches volantes, picotements des yeux. Son Wassermann est fortement positif.

Elle se sait spécifique, mais ignore quand et comment a débuté sa maladie. Nous savons seulement que pendant un peu plus de deux ans elle fut traitée par des injections de Novarsénobenzol, dont elle reçut plusieurs séries.

Observation X. — C. B.



Mise au traitement en novembre 1925, elle reçoit 6 injections de Novar et 6 de Quimby, à la suite desquelles elle présente une dermite arsénicale; celle-ci est traitée par 17 injections d'hyposulfite de soude et par le calomel.

En 1926, reprise du traitement : 3 séries de Quimby.

1927 : 3 séries de Quimby,

1 série d'acétylarsan bien supporté.

1928 : 2 séries de Quimby,

20 piqûres de cyanures.

Durant cette période de trois ans, les réactions sanguines demeurent positives, la malade ne présentant aucun signe clinique. On décide donc le 10 novembre 1928 de lui faire suivre le traitement par l'hyposulfite de soude et solution de Lugol intraveineux. Après quatre injections le Wassermann est tombé à + — —; cependant le 15 janvier suivant il remonte à + + —. On lui fait une deuxième série d'hyposulfite et bientôt le Wassermann est négatif.

Le 3 décembre 1929, l'examen ne montre toujours aucun signe clinique décelable; cependant on fait une ponction lombaire à la malade. Examen du liquide :

Cellules : lymphocytose nette 12 éléments, pas de plasmazellen.

Albumine : 0,30.

R. de Wassermann : négative.

R. de benjouin : négative.

Malgré cette légère réaction lymphocytaire, on continue le traitement par l'hyposulfite de soude seul, dont quatre nouvelles séries furent faites fin décembre 1929 et février, mai et octobre 1930.

Les réactions sérologiques demeurent toujours négatives et la malade ne se plaint d'aucun symptôme.

En résumé : Syphilis ancienne régulièrement traitée

pendant trois ans avec Wassermann irréductible, négatif par deux séries d'hyposulfite de soude et solution de Lugol.

OBSERVATION XI

S... Albert, 27 ans.

Nous ignorons le début de la syphilis de ce malade. Mais en 1924, à Alger, il va consulter pour une arthrite qui est étiquetée arthrite syphilitique; d'ailleurs le Wassermann est fortement positif.

En 1924 il aurait reçu 2 séries de Novar à Alger.

1925 : 12 piqûres de Benzoate à Alger,

8 injections de Novar,

8 injections de Quimby au dispensaire du service.

1926 : 2 séries de Novarsénobenzol,

2 séries de Quimby. Mais un mois après il présente un ictère.

1927 : 2 séries de Quimby,

1 série d'arquéritol.

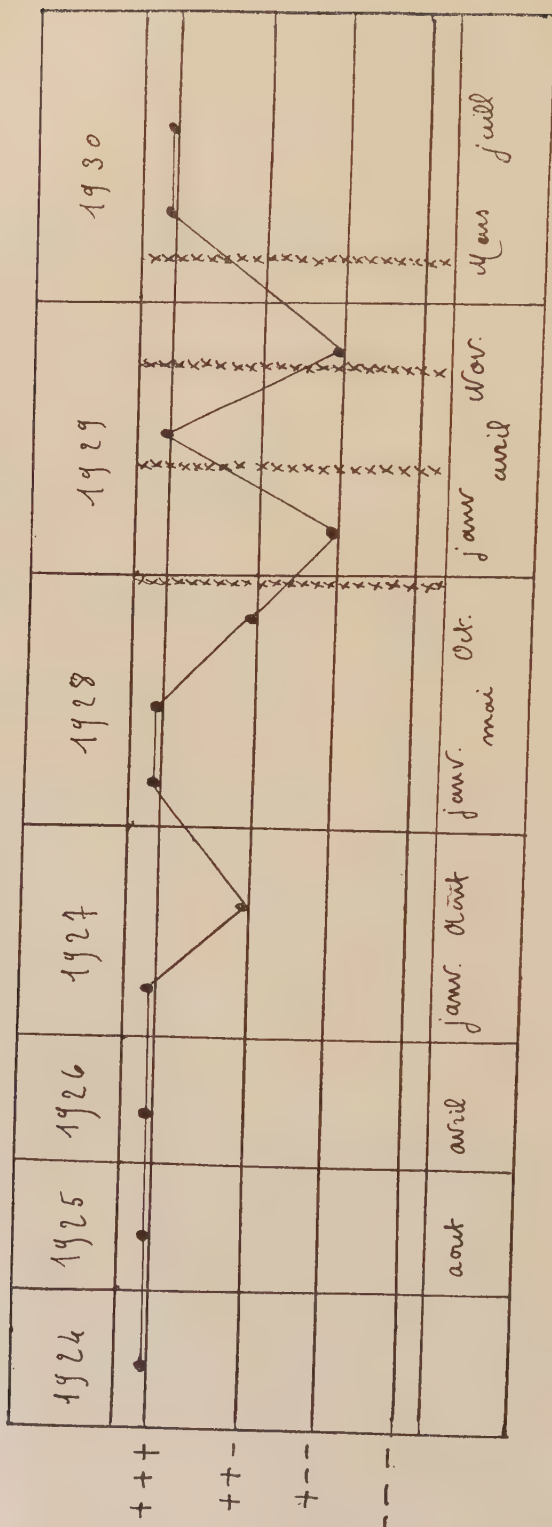
1928 : 1 série de Quimby,

1 série d'huile grise,

1 série d'arquéritol.

On voit donc que depuis quatre ans ce malade a reçu un traitement régulier et cependant ses réactions de Hecht et Wassermann demeurent inébranlablement positives, malgré l'absence totale de signes cliniques. On soumet donc le malade à l'hyposulfite de soude et solution de Lugol, après quatre piqûres, le Wassermann est tombé à + — —; on fait une seconde série au mois de mars suivant, et cependant le Wassermann et le Hecht sont fortement positifs. Une troisième série, mais d'hyposulfite seul, cette fois, ramène le Wassermann à + — —. Devant cet insuccès, on fait une ponction

Observation XI. — S. A.



lominaire au malade le 11 décembre 1929; à l'examen du liquide on trouve :

- albumine : 0,30;
- cellules : réaction légère;
- R. de Wassermann : négative;
- R. de Benjoin : négative.

Un examen des yeux fait le même jour montre :

- myopie assez forte;
- fond de l'œil normal, sauf lésions très légères de trachome ancien;
- pas de signe d'Argyll-Robertson.

On reprend toutefois le traitement par l'hyposulfite, mais après cette quatrième série faite en février 1930, le Wassermann est encore fortement positif à +++.

En résumé : Syphilis ancienne, régulièrement traitée pendant 4 ans avec Wassermann irréductible. Echec de l'hyposulfite seul ou associé à la solution de Lugol.

OBSERVATION XII

E... Louis, 64 ans.

Le malade vient consulter au mois de novembre 1926 pour une glossite tertiaire avec atteinte laryngée. Ses réflexes et ses pupilles réagissent normalement. Son cœur est normal, mais sa réaction de Wassermann sanguine est fortement positive. Il ne peut préciser le début de sa syphilis, il aurait été traité d'ailleurs d'une manière peu active pendant deux ans. Dès le résultat de son Wassermann il est mis au traitement antispécifique.

1926 : 20 cyanures en raison de son âge.

1927 : 1 série de Novar, sans dépasser 0,60;

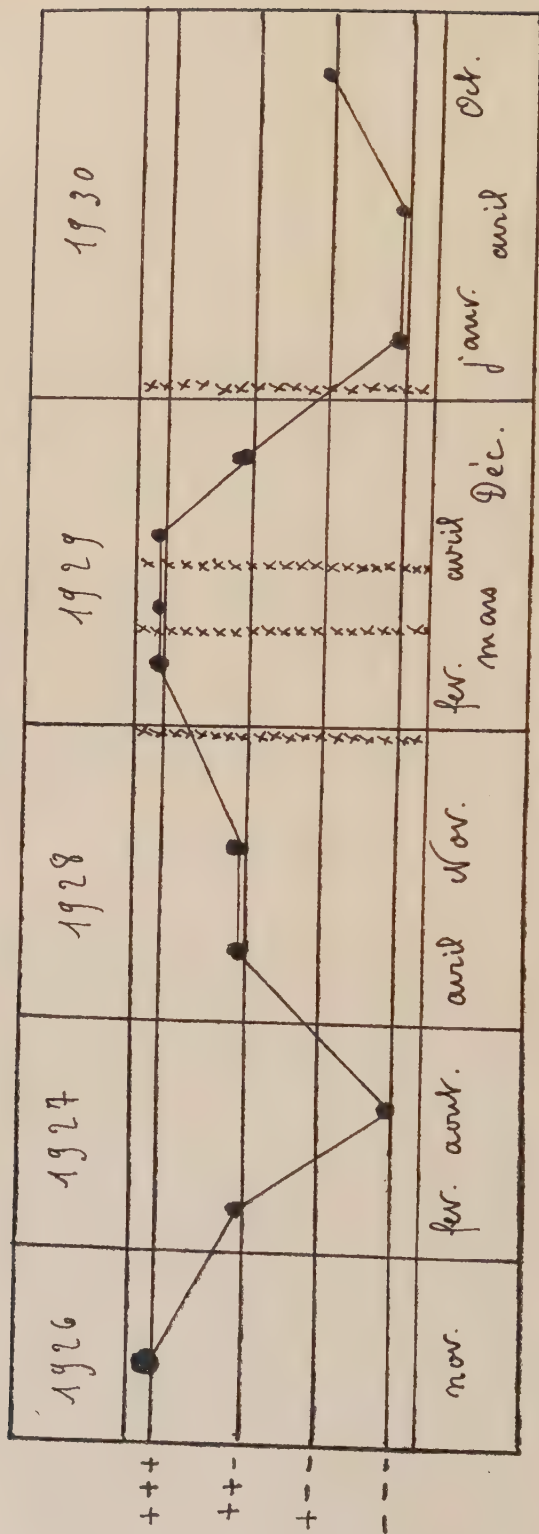
2 séries de Quimby.

1928 : 1 série de Quimby;

1 série d'arquéritol.

Cependant la réaction de Wassermann, qui au mois

Observation XII. — E. L.



d'août 1927 était devenue négative, redevient positive, et l'examen clinique ne montre aucun signe de spécificité. Les lésions de glossite ont rapidement disparu par le cyanure.

On le soumet donc alors au traitement par l'hypo-sulfite de soude et solution de Lugol intraveineux. Une première série en décembre 1928 et janvier 1929 ne donne aucun résultat, pas plus d'ailleurs qu'une deuxième au mois de mars et une troisième en avril suivant. Le 9 décembre, le malade présentant toujours un Wassermann positif, on lui fait une ponction lombaire :

Réaction cellulaire nulle;

Albumine 0,25;

R. de Wassermann négative;

R. de benjoin négative.

Cependant à l'examen aortique on remarque un assourdissement des bruits du cœur à la base.

Toutefois, en raison des résultats négatifs de la ponction lombaire, on soumet le malade à une quatrième série, le 9 décembre et le 21 janvier; le Wassermann est négatif. Ce résultat n'est toutefois pas définitif, car le 2 décembre dernier on note une légère positivité de sa réaction de Hecht. L'examen clinique montre toujours des bruits éloignés à la base du cœur.

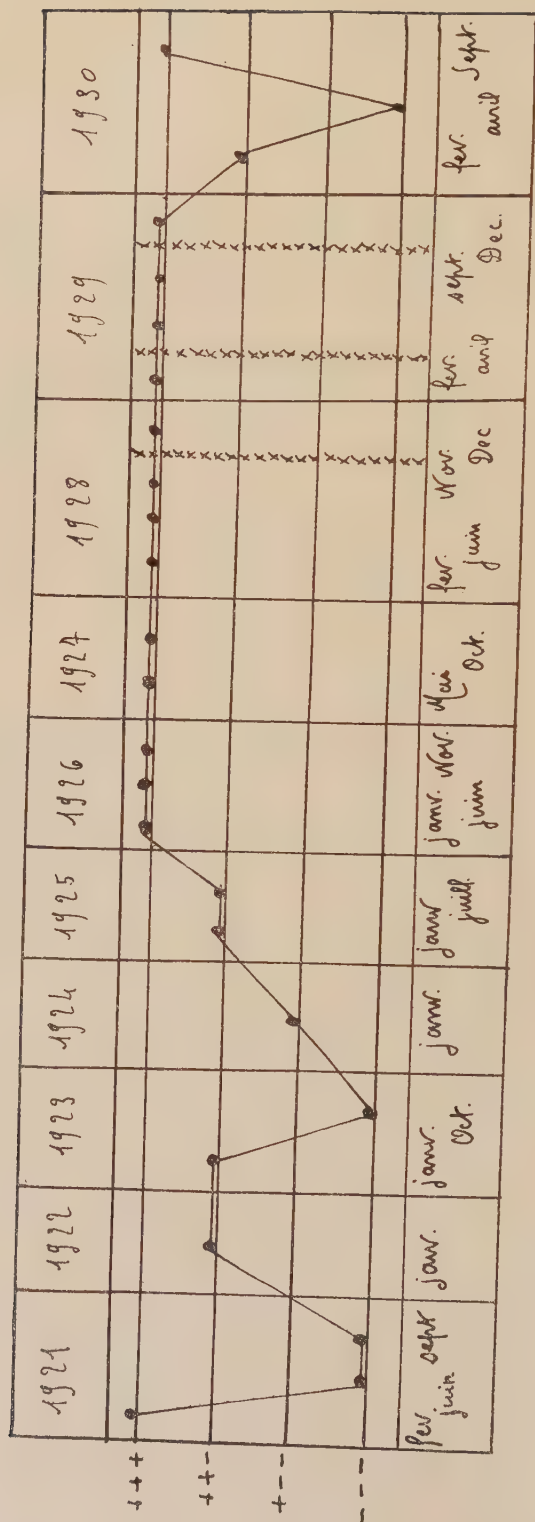
En résumé : Spécificité ancienne mal traitée autrefois, bien traitée depuis 1926, mais semi-échec de l'hyposulfite par atteinte spécifique de l'aorte.

OBSERVATION XIII

B... Jeanne, 33 ans.

Le début de l'affection remonte à 1921. La malade vient consulter à Saint-Louis dans le service du Docteur

Observation XIII. — B. J.



Milian, présentant alors : une roséole, des ganglions épitrachléens et une réaction de Wassermann positive.

Elle est mise au traitement antispécifique :

1921 : 2 séries de Novarsénobenzol,

8 piqûres d'huile grise.

1922 : 2 séries de Novar,

1 série de Quimby,

8 piqûres d'huile grise.

En janvier 1923, elle vient au dispensaire Cazenave pour que soit continué son traitement, ce qui fut fait ainsi :

1923 : 1 série de Novar,

2 séries de Quimby.

1924 : 2 séries de Quimby.

1925 : 1 série de Novar (légers accidents d'intolérance à la fin de la série),

2 séries de Quimby.

A ce moment l'examen clinique ne montre aucun signe de spécificité. Cependant la réaction de Wassermann étant toujours positive, on continue le traitement :

1926 : 2 séries d'acétylarsan,

2 séries de Quimby.

1927 : 2 séries d'acétylarsan,

2 séries de Quimby.

1928 : 1 série de Quimby,

2 séries de 8 piqûres d'arquéritol.

Devant la persistance du Wassermann toujours positif malgré l'absence des signes cliniques, on soumet la malade au traitement par l'hyposulfite de soude et solution de Lugol intraveineux, en même temps qu'on lui fait prendre de l'hyposulfite de soude « per os ». Cette première série faite en octobre 1928 n'ayant amené aucun résultat, on en refait une deuxième en février 1929 : aucun résultat. On refait alors à la malade une série de Quimby en août-septembre 1929. Puis une troisième série

d'hyposulfite de soude seul intraveineux, nouvel échec au mois d'octobre 1929.

Mais alors les signes cliniques se sont modifiés et aggravés. On constate en effet des pupilles en myosis, irrégulières, inégales, avec signe d'Argyll-Robertson. Les réflexes tendineux sont normaux, le cœur est normal.

Examen oculaire pratiqué le 11 décembre montre :

- pas de lésion du fond de l'œil;
- myosis plus serré à gauche qu'à droite;
- Argyll-Robertson.

La ponction lombaire pratiquée le même jour ramène un liquide légèrement hypertendu présentant les réactions suivantes :

- albumine 0,50;
- cellules très abondantes;
- R. de W. très positive;
- R. de benjoin positive.

En raison de ces résultats, le traitement antispécifique seul est repris en janvier 1930.

En résumé : Spécificité datant de 1921 régulièrement et fortement traitée. Réaction de Wassermann fortement positive, échec du traitement par l'hyposulfite de soude car développement d'une syphilis nerveuse.

OBSERVATION XIV

B... Andréa, 23 ans.

La malade vient consulter au mois de décembre 1925 pour une roséole, avec Wassermann positif. On lui fait aussitôt une première piqure de Novarsénobenzol, mais elle ne revient pas. Le 1^{er} mars 1926 elle revient cependant, son Wassermann est positif +++, et l'on reprend le Novarsénobenzol associé au Quimby. Mais après la deuxième injection, elle a un ictère, et le traitement est de nouveau interrompu pendant un mois et demi. On

lui fait alors 2 séries d'acétylarsan qui sont bien supportées.

1927 : 3 séries d'acétylarsan,

3 séries de Quimby.

1928 : 2 séries d'acétylarsan.

1 série de Quimby.

La réaction de Wasserman demeurant toujours fortement positive, on essaie l'hyposulfite dont elle reçoit trois séries en décembre 1928, juillet 1929 et septembre 1929; on n'obtient aucun résultat. On propose une ponction lombaire à la malade; elle refuse, et reste six mois sans revenir. En 1930, le Wassermann est toujours positif et on refait une nouvelle série d'acétylarsan.

En résumé : Syphilis datant de 1925, insuffisamment traitée, et l'hyposulfite de soude n'a aucun effet sur la réaction sanguine.

OBSERVATION XV

B... Eugène, 58 ans.

Le malade a contracté la syphilis à l'âge de 26 ans, il y a donc 33 ans. Sauf un léger traitement par pilules de Gibert au début, il n'a rien eu jusqu'en 1925, époque à laquelle il vient consulter, car il présente alors : une leucoplasie linguale et buccale, une glossite et un Wassermann fortement positif. Il est mis en traitement et reçoit :

1925 : 2 séries de Novarsénobenzol,

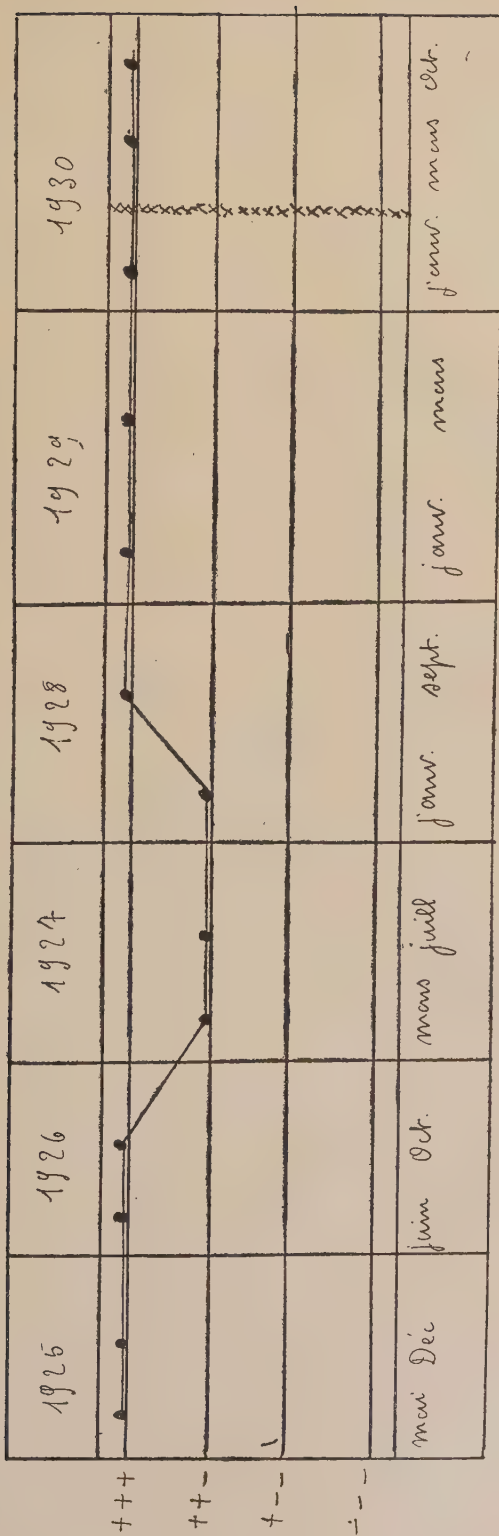
2 séries de Quimby.

1926 : Même traitement.

1927 : Egalement.

Mais à l'examen clinique on constate le 1^{er} octobre une abolition des réflexes achilléen et rotulien gauches; le malade refuse la ponction lombaire; on continue donc

Observation XV. — B. E.



le traitement, le Wassermann étant toujours fortement positif.

1928 : 1 série de Novarsénobenzol,

1 série de Quimby.

1929 : Même traitement.

Le malade s'absente pendant dix mois et revient en janvier 1930; sa réaction de Wassermann est toujours positive.

A l'examen clinique on constate un petit souffle systolique de la base. Une ponction lombaire fut faite le 13 février 1930 et l'examen du liquide céphalo-rachidien montre :

— albumine 0,25;

— cellules nulles;

— R. Wassermann négative;

— R. benjoin négative.

On décide alors d'essayer le traitement par l'hypo-sulfite de soude, et le 19 février 1930 on commence une série d'injections; on n'obtient aucun résultat sérologique. Devant la persistance des signes cliniques, on reprend le traitement spécifique Quimby et acétylarsan.

En résumé : Syphilis ancienne, traitée régulièrement depuis 1926 avec signe de spécificité nerveuse et aortite. Wassermann positif, échec de l'hyposulfite.

VII

QUE PEUT-ON PENSER

DE CES WASSERMANN IRRÉDUCTIBLES ?

Nous venons de voir au cours de cette longue série d'observations sept Wassermann irréductibles datant de plusieurs années réduits très rapidement par l'hyposulfite de soude seul, trois réduits par l'hyposulfite associé à la solution de Lugol, un seul échec dans un cas de Wassermann irréductible et quatre cas de syphilis résistante virent leur Bordet-Wassermann demeurer positif. Bien que sortant du cadre de ce travail, nous avons voulu publier ces dernières observations pour bien montrer que l'hyposulfite de soude n'est pas un médicament anti-syphilitique, c'est d'ailleurs dans cet esprit qu'un essai de traitement à l'hyposulfite avait été institué.

Ces résultats obtenus, dans des conditions expérimentales très sévères sont indiscutables. Par l'hyposulfite de soude, on négative des Wassermann jusque là irréductiblement positifs.

Est-il dès lors possible d'affirmer à coup sûr que ces Wassermann sont bien dus à la syphilis, nous ne le croyons pas. Et peut-on alors, comme nous le disions

précédemment, considérer cette réaction comme une simple cicatrice ? Cela nous paraît vraisemblable.

Comment interpréter autrement la rapidité d'action de l'hyposulfite de soude. Là où un traitement anti-syphilitique des mieux conduits, durant des années n'a donné aucun résultat sur la réponse sérologique, six à quinze injections d'hyposulfite de soude la négative d'une manière définitive. En quinze jours, un Wassermann datant de plusieurs années est réduit ! Et depuis plus de deux ans et demi que ces malades sont en observation, sans qu'ils aient reçu depuis, sauf quelques cas exceptionnels, de traitement anti-syphilitique, on n'a jamais vu de réactivation de leurs examens de sang. Peut-on admettre dans ces cas que l'hyposulfite de soude ait agi autrement que par désensibilisation, en modifiant l'état colloïdal du sérum ? Nous ne le croyons pas.

C'est en nous appuyant sur la non-spécificité de la réaction de Wassermann, sur les expériences de Brunetti et Piccardi, sur la persistance des réactions biologiques après la guérison de la maladie causale, tous points sur lesquels nous avons insisté longuement au cours de ce travail, et enfin sur le mode d'action si rapide de l'hyposulfite de soude, que nous avons été amenés à considérer, avec notre Maître, M. Ravaut, comme une simple cicatrice d'une ancienne syphilis, ces réactions de Wasserman irréductibles, qui virent rapidement par une série d'hyposulfite de soude seul ou associé à la solution de Lugol, en injections intraveineuses.

Nous croyons donc qu'il y a avantage à faire profiter ces malades de cette thérapeutique par l'hyposulfite de

soude, thérapeutique absolument sans danger et qui ne présente aucun inconvénient. Nous ne voulons pas prétendre cependant que ce soit là un mode d'inactivation spécifique de ces réactions. On est en droit d'essayer tous les traitements pour réduire ces Wassermann irréductibles, et nous ne suivrons nullement Muhlpsfordt quand il condamne « les traitements inouïs » que l'on a proposés pour réduire les réponses sérologiques irréductibles.

Est-ce à dire que nous allons abandonner ces malades ? Non, nous n'en avons pas le droit. Ils sont revus périodiquement au dispensaire du service. Tous les six mois on leur conseille de faire de nouvelles réactions de Hecht et de Wassermann. On vérifiera leur liquide céphalo-rachidien grâce à une ponction lombaire. Car il convient de rester, suivant une vieille formule, dans une « expectative armée ». Si le moindre signe de réactivation syphilitique était découvert, tant au point de vue clinique que sérologique, on n'hésiterait pas à reprendre le traitement anti-spécifique classique. Mais un recul de déjà plus de deux ans et demi nous permet de bien augurer de l'avenir de ces malades. Le temps pourra seul nous dire si nous avons raison ou non.

CONCLUSIONS

1° La réaction de Bordet-Wassermann irréductible est une séro-réaction qui demeure positive dans les conditions où les autres sont habituellement négativées : c'est-à-dire chez des malades, exempts de tout signe de syphilis encore évolutive, qui ont été soumis à un traitement polyvalent, intensif, régulier et prolongé.

2° Les théories proposées pour expliquer cette réaction ne sont guère satisfaisantes, et la plupart des traitements spécifiques ou non spécifiques, ont donné des résultats inconstants.

3° L'hyposulfite de soude, qui n'est pas un médicament anti-syphilitique, nous a donné, dans le traitement des réactions de Wassermann irréductibles, des résultats intéressants. Employé seul il nous a donné sept négativations après six à quinze injections, et combiné à la solution de Lugol, trois négativations.

Nous n'avons eu par contre qu'un échec, et dans quatre cas de syphilis résistante le Bordet-Wassermann est resté positif ;

4° De par les résultats que nous avons obtenus, l'hyposulfite de soude nous paraît digne d'être utilisé

dans la thérapeutique des malades porteurs d'une réaction de Wassermann irréductible : il est légitime de les faire bénéficier de cette médication exempte de tous dangers ;

5° Les effets de l'hyposulfite de soude ne semblent pas dus au soufre, mais à ses propriétés désensibilisantes, car c'est un puissant modificateur de l'équilibre colloïdal du sérum ou des constituants tissulaires : En tous cas il n'agit certainement pas comme médicament antisyphilitique ;

6° Ses succès, dans la négativation des réactions de Wassermann irréductibles, montrent donc que celles-ci ne sont pas dues à l'évolution d'une lésion syphilitique, mais traduisent une modification physico-chimique résiduelle du sérum, sequelle d'une syphilis éteinte. Elle a la valeur d'un état cicatriciel, au même titre que certaines hyperalbuminoses rachidiennes persistent après la guérison d'une lésion cérébro-méningée ;

7° Cependant, étant donné ce que l'on sait de la ténacité de l'infection syphilitique, nous ne croyons pas permis de supprimer toute surveillance ultérieure tant clinique que sérologique ; et il faut, bien entendu, être prêts à reprendre le traitement classique, si le besoin s'en faisait sentir.

Vu : *Le Doyen,*
BALTHAZARD.

Vu : *Le Président,*
TIFFENEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BEINHAUER aud JACOB. — L'hyposulfite de soude dans la syphilis sérologiquement résistante. *The American Journal of Syphilis*, janv. 1928.
- BEINHAUER and PITTSBOURG. — L'hyposulfite de soude et ses indications thérapeutiques dans la syphilis. *The American Journal of Syphilis*, janv. 1928.
- BELGODÈRE. — La réaction de Wassermann. *Le Monde Médical*, 15 mai 1929.
- BERNARD Raoul. — Pas de symptômes. Wassermann positif. Qu'est-ce à dire ? Que faire ? *Bruxelles Médical*, 9 mars 1930.
- BENSON. — Contribution à la thérapeutique des cas résistants de syphilis. *Dermatologiya i Venerologiya*, août 1927.
- BOYER Paul. — Un cas clinique de réinfection syphilitique probable. *Ann. des Mal. vénériennes*, janv. 1928.
- BUZZO A. et CARRATALA. — L'hyposulfite de soude et ses multiples applications. *Semana Med.*, 7 avril 1927.
- CADY and EWERHARDT. — Les réactions fébriles comme adjuvant possible dans le traitement des syphilis à Wassermann résistant. *Am. Jour. of Syphilis*, juill. 1929.
- CERF, KNEBGEN et PAULY. — Les réactions de Bordet-Wassermann irréductibles. Leur signification. Méthode d'inactivation. *L'Hôpital*, juillet 1926.
- CHEVALIER P. et FLANDRIN P. — L'hyposulfite de soude. Le soufre. *Revue de Pathologie comparée*, 1930.
- CHEVALIER P. — Les syphilis évolutives avec un Wassermann négatif. *L'Hôpital*, avril 1928.
- Note sur onze enfants dont le Wassermann est positif. Ténacité du Wassermann positif, malgré le traitement. *Congrès de la Syphilis héréditaire*, 1925.
- COLIN Marcel. — Types de traitements antisiphilitiques. *Thèse Paris*, 1930.

- COSMADIS. — La réaction de Bordet-Wassermann irréductible et la cholestérine. *Roussky Vestnik. Derma*, oct. 1928.
- DHAUSSY. — Avantages de l'hyposulfite de soude sur l'eau distillée comme solvant des sels arsénicaux pour les injections intra-veineuses. *Thèse Paris*, 1930.
- FILLIOL. — Contributions à l'étude des ictères parathérapeutiques. *Thèse Paris*, 1929.
- FINCK Ch. — Au sujet de la protéinothérapie de la syphilis. *Bruxelles Médical*, 11 août 1928.
- GALLIOT. — Les syphilis à réaction de Bordet-Wassermann irréductibles. Comment les traiter ? *Société de Dermat. et Syph.*, 14 mars 1929.
- GARRIGA Manuel. — Le problème étiologique et thérapeutique de l'arséno-, de la bismutho- et de la mercurio-résistance dans la syphilis. *Actas dermo-sifilograficas*, avril 1929.
- GODBLAT and DENNIE. — L'hyposulfite de soude. *Am. Journ. of Syphilis*, juillet 1928.
- GOUGEROT et PEYRE. — Syphilis rebelle et injections de protéines. *Soc. de Biologie*, 1926.
- Les réactions de Bordet-Wassermann irréductiblement positives, malgré les cures intensives avec des oscillations négatives de causes inconnues. *Ann. des Mal. vénériennes*, juin 1926.
- Proteinothérapie de la syphilis. *Le Monde Médical*, 1^{er} février 1928.
- GOUGEROT et RAGU. — Bordet-Wassermann irréductible. Augmentation du cholestérol sanguin. *Bull. Soc. fr. de Dermat.*, 15 janvier 1931.
- GOUGEROT et THIROLOIX. — Le traitement des Bordet-Wassermann irréductibles par la pyrétothérapie aseptique et la malariathérapie. *La Médecine*, nov. 1928.
- GUZMANN. — Influence de l'iodure de potassium sur la

- syphilis et particulièrement sur la réaction de Wassermann. *Dermat. Wochens*, 1923.
- HARDESTY. — Les protéines dans le traitement de la syphilis. *Am. Journ. of Syphilis*, 1929.
- HILLE. — La thérapeutique par le sulfure de mercure colloïdal chez le syphilitique à Wassermann irréductible. *Clin. Med. and Surgery*, 1927.
- LORD BALTIMORE. — Une étude de la syphilis à Wassermann irréductible. *Am. Journ. of Syphilis*, 1928.
- MERLIN MAYNARD. — La syphilis. Son traitement non spécifique. *The Am. Journ. of Syphilis*, 1928.
- MARSHALL and SHERA. — Le traitement de la syphilis à réaction de Wassermann persistante. *The Lancet*, juin 1921.
- MICHAELIDES et KLIMINIS. — Influence de l'opothérapie sur le Bordet-Wassermann. *Dermat. Zeitschrift*, 1928.
- MILAN KITCHEVATZ. — La syphilis résistante. *Ann. des Mal. vénériennes*, janvier 1928.
- MILIAN. — Valeur pratique de la réaction de Bordet-Wassermann. *Le Mouvement sanitaire*, mars 1927.
- MISSIRLIU. — Essai sur l'emploi de l'hyposulfite de soude en dermatologie. *Thèse Paris*, 1922.
- MONTLAUR. — Le traitement des syphilis à séro-réactions dites irréductibles. *L'Hôpital*, février 1926.
- MUCCI ANTONIO. — Irréductibilité de la réaction de Wassermann. *Gazz. d. osp.*, 1928.
- MUHLPFORDT. — Nécessité de délimiter la valeur de la réaction de Wassermann au point de vue du traitement et de la prophylaxie. *Dermat. Wochens.*, juill. 1927.
- Navarro MARTIN. — Contribution à l'étude expérimentale des syphilis chimio-résistantes. *Actas dermo-sifilograficas*, mars 1927.
- NICOLAS et GATE. — La sérologie a-t-elle transformé le problème du diagnostic et du traitement de la syphilis. *Le Monde Médical*, 1^{er} septembre 1929.

- NORMAN TOBIAS. — La syphilis à Wassermann irréductible. *The Am. Journ. of Syphilis*, 1928.
- NUYENS. — Essai de protéinothérapie et de chimiothérapie combinées dans la syphilis. *Bruxelles Médical*, 17 février 1929.
- OLTRAMARE. — Le contrôle sérologique de l'évolution du traitement de la syphilis. *Ann. des Mal. vénériennes*, janvier 1924.
- PERUTZ et ROSNER. — Traitement non spécifique de la syphilis. *Demat. Wochensch*, 8 septembre 1928.
- PICCARDI et BRUNETTI. — Observations et expériences de réinfection et de superinfection syphilitiques chez l'homme. *Giorn. ital. di dermat. et sifili.*, octobre 1928.
- PORCELLI. — Syphilis à séro-diagnostic irréductible. *Giorn. ital. di dermat. et sifili.*, 1928.
- RAVAUT P. — *Syphilis, amibiase, paludisme*, 1 vol. Masson, 3^e édition, 1927.
- RAVAUT P., BASCH et LAMBLING. — De l'action combinée de la photothérapie et de la chimiothérapie dans la syphilis. *Ann. Dermat. et Syph.*, août 1925.
- RAVAUT P. — Importance des traitements internes en dermatologie. *Presse Médicale*, 28 janv. 1920.
- RENAUD et MIGET. — Chancre syphilitique survenu chez une femme à Wassermann positif. *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux*, 7 déc. 1928.
- Robert EMMET-JAMESON. — La syphilis. *The Am. Journ. of Syphilis*, 1928.
- RUSSEL D. HERROLD. — Les protéines comme adjuvants du traitement des syphilis résistantes. *The Am. Jour. of Syphilis*, février 1926.
- SCHOBL Otto. — Quelques facteurs qui influent, dans la syphilis, sur le résultat de la réaction de Wassermann. *The Journ. of the Philippine Islands Med. Assoc.*, 1927.

- SCHULMANN. — Que doit faire le praticien en présence d'une réaction de Wassermann irréductible. *Les Echos de la Médecine*, 15 mars 1931.
- SCHULMANN et G. LÉVY. — Recherches sur l'irréductibilité de la réaction de Wassermann. *Soc. de Dermat. et Syphilis*, 27 janvier 1929.
- Réactions de Wassermann irréductibles chez deux sœurs hérédo-syphilitiques. *Soc. de Dermat. et Syphilis*, 8 novembre 1928.
- Le problème de l'irréductibilité de la réaction de Wassermann. *Ann. de Dermat. et Syphilis*, fév. 1930.
- SCHUMACHER. — La thérapeutique d'irritation non spécifique et ses rapports avec la réaction de Wassermann. *Dermat. Zeitsch.* 1926.
- SCHWERS Henri. — La sérologie de la syphilis dans la pratique médicale. *Le Monde Médical*, 1^{er} oct. 1930.
- STOKES and G. J. GUSMANN. — Une étude clinique de la syphilis à Wassermann résistant. *The Am. Journ. of Syphilis*, nov. 1920.
- THALIMER and HOGAR. — Le taux de la cholestérine sanguine ne peut modifier le degré de la réaction de Wassermann. *Arch. of Dermat. and Syph.*, avril 1923.
- TECHOUÉYRES. — Contribution à l'étude de la dispersion des flocculats sériques par les hyposulfites alcalins. *Paris Médical*, 8 novembre 1930.
- TRIDON. — Le traitement des érythrodermies arsénicales par l'hyposulfite de soude. *Thèse Paris*, 1927.
- VERCELLINO. — Influence de l'iodure de sodium sur la réaction de Wassermann. *Giorn. ital. di sifili. e derma.* 1928.
- WERNIGK R. — L'hyposulfite de soude dans le traitement de la syphilis mercuro et arséno-résistantes. *American Journ. of ..Syph.*, juin 1925.
- YOUNG. — Action de l'hyposulfite de soude sur l'élimination de l'arsenic. *Journ. of Pharm. ans Exp. Thera*, juillet 1927.
-

